

Année 1967

THÈSE

25

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Jacques DELMAS

Né le 4 Octobre 1938, au Malzieu-ville (Lozère)

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU SULFAMIDE-RETARD LE 11 070 RP

MM. VAURS, Professeur, *Président*

PETIT, Professeur

PIGNIDE, Maître de conférences Agrégé

RENARD, Professeur Agrégé

} *Membres du Jury*

I M P R I M E R I E

R. FOULON & C^{ie}

29, RUE DEPARCIEUX, 29

PARIS — 1967

Année 1967

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Jacques DELMAS

Né le 4 Octobre 1938, au Malzieu-ville (Lozère)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

D'UN NOUVEAU SULFAMIDE-RETARD

LE 11 070 RP

MM. VAURS, Professeur, *Président*

PETIT, Professeur

PIGNIDE, Maître de conférences Agrégé

RENARD, Professeur Agrégé

Membres du Jury

I M P R I M E R I E

R. FOULON & C^{ie}

29, RUE DEPARCIEUX, 29

PARIS — 1967

UNIVERSITE DE CLERMONT

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Directeur honoraire : M. MERLE

Doyen : G. MEYNIEL

Assesseur : M. COULET

Professeurs honoraires : Mme BLANQUET,

MM. BUREAU, FOURNIER, GAUTHIER

POMME

I. — *Professeurs titulaires*

MM. BARRIER	Clinique chirurgicale A.
BASTIDE	Chimie biologique et Pharmacodynamie.
BAUDON	Clinique obstétricale.
BERGERON	Pathologie médicale.
COULET	Botanique et Microbiologie.
CUVELIER	Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE	Biochimie médicale.
DAUPHIN	Chimie pharmaceutique et Toxicologie.
DELAGE	Anatomie pathologique.
FEBVRE	Pharmacie galénique.
GRAS	Thérapeutique.
JACQUEMET	Technique chirurgicale.
JALLUT	Séméiologie médicale.
LATAIX	Pathologie chirurgicale.
MEYNIEL	Biophysique médicale.
MOLINA	Clinique pneumo-phtisiologique.
PETIT	Médecine légale et Médecine sociale.
POROT	Clinique neurologique et psychiatrique.
POURRAT	Matière médicale.
ROUHER	Clinique ophtalmologique.
TERRASSE	Clinique médicale B.
THIEBLOT	Physiologie.
THOMAS	Oto-rhino-laryngologie.
TRONCHE	Pharmacie chimique.
TURCHINI	Histologie et Embryologie.
VAURS	Bactériologie et Hygiène.
WILLEMIN-CLOG	Clinique médicale infantile.

II. — *Professeur titulaire à titre personnel*

M. VIALLET	Electro-radiologie.
------------------	---------------------

III. — *Professeurs sans Chaire*

MM. ALFIERI	Biophysique médicale.
BERGER	Chimie analytique.
CLUZEL	Bactériologie.
DUCHENE-MARULLAZ	Physiologie.
GERMAIN	Clinique chirurgicale B.



IV. — *Maitres de Conférences Agrégés*

M. BOSSY	Anatomie.
Mlle CHATONIER	Chimie minérale et Minéralogie.
Mme GAILLARD	Physique pharmaceutique.
M. MENUT	Pédiatrie et Puériculture.
Mme MOINADE	Médecine générale et thérapeutique.
M. PIGNIDE	Médecine générale.
Mme POURRAT	Botanique.
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie pathologique.

V. — *Agrégés*

MM. CHAMPEIX	Médecine légale et Médecine du Travail.
FOURRIER	Orthopédie.
HOUDARD	Chirurgie générale.
JANNY	Neuro-chirurgie.
MERCIER	Chirurgie générale.
Mlle RAMPON	Médecine générale.
MM. RENARD	Pneumo-phthisiologie.
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie.

Attaché principal : M. BERTHON

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation (délibération en date du 6 juin 1956).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

*Enlevée très tôt à notre affection ; elle
est restée présente près de nous.*

A MON PÈRE

Ma reconnaissance.

Il fut et restera toujours notre modèle.

*Qu'il sache combien est grand mon amour
filial.*

A MA FEMME

*Elle a été un soutien constant pendant
toutes mes études.*

*Qu'elle trouve ici l'expression de mon
amour et de ma reconnaissance.*

A MES ENFANTS : JACQUES - ALBERT

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND-MÈRE

A MES SŒURS

En témoignage de mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS

*En reconnaissance de leur aide et de leur
affection.*

A TOUS MES PARENTS

A TOUS CEUX DONT L'AMITIÉ M'EST CHÈRE

A MES AMIS

Ceux qui ont partagé notre vie d'étudiant
et nos joies sportives.

Que ce ne soit pas un adieu... mais un
au-revoir.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERGER ET SA FAMILLE

Qu'ils veuillent bien trouver ici un témoi-
gnage de mon amitié.

A MON PAYS : LA LOZÈRE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAURS

Professeur de Bactériologie et d'Hygiène

Chevalier de la Légion d'Honneur

Commandeur des Palmes Académiques

Officier de la Santé Publique

Ami de notre famille.

Sa bienveillante gentillesse et son remarquable enseignement nous l'ont fait aimer et admirer.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse affection.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PETIT

Professeur de Médecine Légale et Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques

*En témoignage de ma reconnaissance
pour la bienveillance qu'il nous a toujours
témoignée et de ma respectueuse admira-
tion.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIGNIDE

Maître de Conférences Agrégé
(Médecine Générale et Thérapeutique)
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

*Il fut, pendant les dix-huit mois passés
dans son Service, un Maître dévoué et
bienveillant. Gardant fidèlement ses pré-
cieux enseignements cliniques, nous nous
efforcerons de suivre le chemin qu'il nous
a tracé.*

*Qu'il veuille bien trouver ici un faible
témoignage de ma reconnaissance et de ma
respectueuse affection.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RENARD

Agrégé de Pneumo-Phthisiologie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques

*J'ai pu, durant les nombreux mois passés
dans son Service, profiter de son enseigne-
ment et de ses conseils.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre bien
vive et cordiale gratitude.*

La sulfamidothérapie a marqué un temps d'arrêt dès l'introduction en pratique clinique de l'antibiothérapie.

Mais des phénomènes de résistance de souches bactériennes aux antibiotiques employés, et les incidents et intolérances qu'ils provoquent ont suscité un renouveau d'intérêt pour l'emploi des anciens sulfamides et la réalisation de nouveaux dérivés sulfamidés, sans cesse plus perfectionnés en ce qui concerne leur tolérance et leur efficacité.

C'est ainsi que de nouveaux sulfamides à action-retard ont vu le jour.

A titre d'exemple, la sulfaméthoxyypyridazine (Sultirène) et la sulfaméthoxydiazine (Kiron et Bayrena) sont couramment utilisées.

Dans le même esprit, l'amino-4-sulfonylamido-2-méthoxy-3-pyrazine (11 070 RP) a été synthétisé.

Ce corps a fait l'objet de travaux importants de C. CICERI, C. GRASSI et R. RIMOLDI.

Son intérêt réside dans le fait qu'il a une fraction libre plasmatique de 34 %, la plus élevée de tous les sulfamides, et une demi-durée de persistance dans le sang de 65 heures qui est parmi les plus longues connues.

La dose d'entretien calculée par la formule de KRÜGER-THIEMER avec un coefficient de sécurité de 10 est de 1 mg/kg par jour, posologie faible et très inférieure à celle des autres sulfamides.

	<i>Fraction libre plasmatique</i>	<i>1/2 durée persistance dans le sang</i>	<i>Dose d'entretien</i>
Sulfaméthoxydiazine (Kiron, Bayrena)	7 %	44 h	8 mg/kg
Sulfadiméthoxine (Madribon)	0,64 %	46 h	10 mg/kg
Sulfaméthoxyypyridazine (Sultirène)	0,85 %	40 h	13 mg/kg
Sulfaméthopyrazine (11 070 RP)	34 %	65 h	1 mg/kg

De plus, ce corps provoque des sulfamidémies plus élevées par rapport aux dérivés similaires : dans les jours qui suivent la suspension du traitement, le 11 070 RP maintient encore des niveaux hématiques actifs, alors que les autres nouveaux sulfamides utilisés, bien qu'ayant une élimination plus lente par rapport aux anciens dérivés, s'éliminent plus rapidement.

Enfin, sa grande diffusibilité dans les tissus, sa basse toxicité et sa très bonne tolérance expérimentale font que ce produit paraissait avoir des avantages qui nous ont incités à entreprendre une expérimentation clinique.

En 1961, le 11 070 RP a été prescrit chez 48 adultes dans le Service Hospitalier de l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand du Professeur agrégé PIGNIDE (Médecine générale).

En moyenne, les malades reçurent :

- le premier jour : 1 g de 11 070 RP ;
- les jours suivants : 500 mg de 11 070 RP.
- Les résultats furent positifs dans 82 % des cas.

Dans le Service de Monsieur le Professeur agrégé MENUT (Pédiatrie), nous avons déjà remarqué que les résultats étaient très bons malgré une posologie 3 fois inférieure à celle recommandée ailleurs.

Selon KRÜGER-THIEMER, une dose d'attaque de 4,5 mg/kg et une dose d'entretien de 1 mg/kg du 11 070 RP donneraient des concentrations durables, réputées efficaces.

F. BOSCHI et coll. ont obtenu un résultat positif comparable à ceux obtenus en moyenne à des doses plus élevées.

De même, R.L. HERTING et coll. ont expérimenté le 11 070 RP chez plusieurs groupes de sujets sains recevant des doses comprises entre 2 g et 400 mg ; même avec les doses les plus faibles, les concentrations sanguines se maintenaient à un taux efficace.

D'autres auteurs ont publié les résultats d'essais cliniques avec le 11 070 RP prescrit à doses réduites chez les enfants.

P.G. BERGFORS (1965) s'est adressé à 32 enfants avec des doses moyennes d'entretien de 2,1 mg/kg et a obtenu un résultat positif dans 77 % des cas.

N. POTSH et E. TEIXERA (1965) ont traité 100 enfants qu'ils ont divisés en deux groupes :

- le groupe I recevait, en dose initiale : 32 mg/kg, et, en dose d'entretien : 8 mg/kg ;
- le groupe II recevait respectivement 8 mg/kg et 2,5 mg/kg.

Les résultats furent bons dans les deux cas. Mais légèrement plus favorables dans le premier groupe (88 % de succès) contre 78 % de succès dans le deuxième groupe.

Les résultats obtenus avec des posologies plus faibles que celles prescrites lors des expérimentations dans les Services de Messieurs les Professeurs agrégés MENUT et PIGNIDE, nous ont incités à refaire une nouvelle expérimentation clinique et à en comparer les résultats, essentiellement chez l'adulte, objet de notre travail.

Chez l'adulte :

— premier jour : dose : 800 mg ;

— jours suivants : dose : 200 mg.

Nous avons fait une nouvelle étude clinique de 30 adultes.

Nous allons donc revenir sur les anciennes observations, faites en 1961, en étudiant les résultats thérapeutiques et la tolérance du nouveau sulfamide-retard.

Nous ferons une étude des nouvelles observations avec la posologie réduite ci-dessus envisagée.

Nous essaierons, dans une troisième partie, de comparer les différents résultats obtenus.

Dans le courant de l'année 1961, une expérimentation clinique du 11 070 RP a été faite dans le Service du Professeur agrégé PIGNIDE.

De cette expérience, nous avons retenu les quatre séries d'observations se décomposant ainsi :

— infections broncho-pulmonaires	29 cas
— infections urinaires	13 »
— cholécystites	2 »
— infection cutanée à pyogène	1 »

Observations recueillies chez des adultes ou des vieillards des deux sexes.

L'expérimentation clinique a porté sur 15 femmes et 30 hommes se répartissant :

— moins de 30 ans	7 cas
— de 30 à 60 ans	16 »
— de 60 à 80 ans	14 »
— plus de 80 ans	8 »

Les âges allant de 18 à 91 ans.

Nous avons exclusivement utilisé le 11 070 RP en comprimé de 0,250 g.

En général, nous avons administré le 11 070 RP de la façon suivante : 1 g le premier jour (4 comprimés à 250 mg en une seule prise); puis 0,50 g les jours suivants (2 comprimés en une seule prise).

Connaissant le peu de toxicité du produit, il nous a paru intéressant et licite de dépasser largement ces doses moyennes dans un certain nombre de cas pour mieux étudier et tester la tolérance clinique et biologique du 11 070 RP.

C'est ainsi qu'ont été administrées les fortes doses suivantes (parfois de façon prolongée) :

- 1 g de 11 070 RP pendant 16 jours consécutifs (*obs. n° 24*);
- 1 g par jour pendant 16 jours, puis 0,20 g pendant 8 jours (*obs. n° 19*);
- 1,50 g par jour pendant 10 jours, puis 0,50 g pendant 6 autres jours (*obs. n° 9*);
- 1 g du produit pendant 20 jours, tous les jours.

Bien sûr, de telles posologies ne sont ni nécessaires, ni à conseiller dans les conditions habituelles.

Mais cela nous a permis de nous placer dans des conditions optima d'étude de la tolérance de ce nouveau sulfamide.

CLASSIFICATION

Le matériel de l'étude est constitué par les observations qui se décomposent ainsi :

I. — PATHOLOGIE BRONCHO-PULMONAIRE

1) BRONCHITE AIGUE DIFFUSE : 15 cas

En général, ce sont des poussées bronchitiques suraiguës chez des pulmonaires chroniques : scléro-emphysémateux, anciens tuberculeux, asthmatiques de longue date.

2) PNEUMOPATHIES AIGUES LOCALISÉES : 9 cas

Dans 6 cas, a été apportée la confirmation radiologique du foyer pulmonaire.

3) DILATATION DES BRONCHES EN POUSSÉE ÉVOLUTIVE : 4 cas

Deux cas sont confirmés par bronchographie lipiodolée.

4) CANCER BRONCHIQUE SURINFECTÉ : 2 cas

II. — INFECTIONS URINAIRES

1) COLIBACILLOSES : 2 cas

Dans un cas, il s'agit d'un syndrome entéro-rénal ; dans le second cas, d'une infection bronchique associée.

2) INFECTIONS URINAIRES A PROTÉUS : 2 cas

Le premier cas chez une diabétique, le second chez une jeune femme, à la suite d'un accouchement.

3) INFECTIONS URINAIRES A ENTÉROCOQUES : 2 cas

Notion dans ces 2 cas d'une cause favorisante siégeant dans les voies urinaires (prostate dans le premier cas, infection vaginale dans l'autre).

4) INFECTIONS URINAIRES A STAPHYLOCOQUES : 3 cas

Un cas de *cystite* isolé, un cas de maladie probable du col vésical, un cas de *cystite* au décours d'une angine.

5) INFECTIONS URINAIRES SANS GERME INDIVIDUALISÉ : 4 cas

Dans 2 cas, il existe une association avec une infection *bronchique* ; dans un autre cas, il s'agit d'un syndrome entéro-rénal ; et enfin, dans le quatrième cas, d'infection urinaire sur terrain de sclérose rénale.

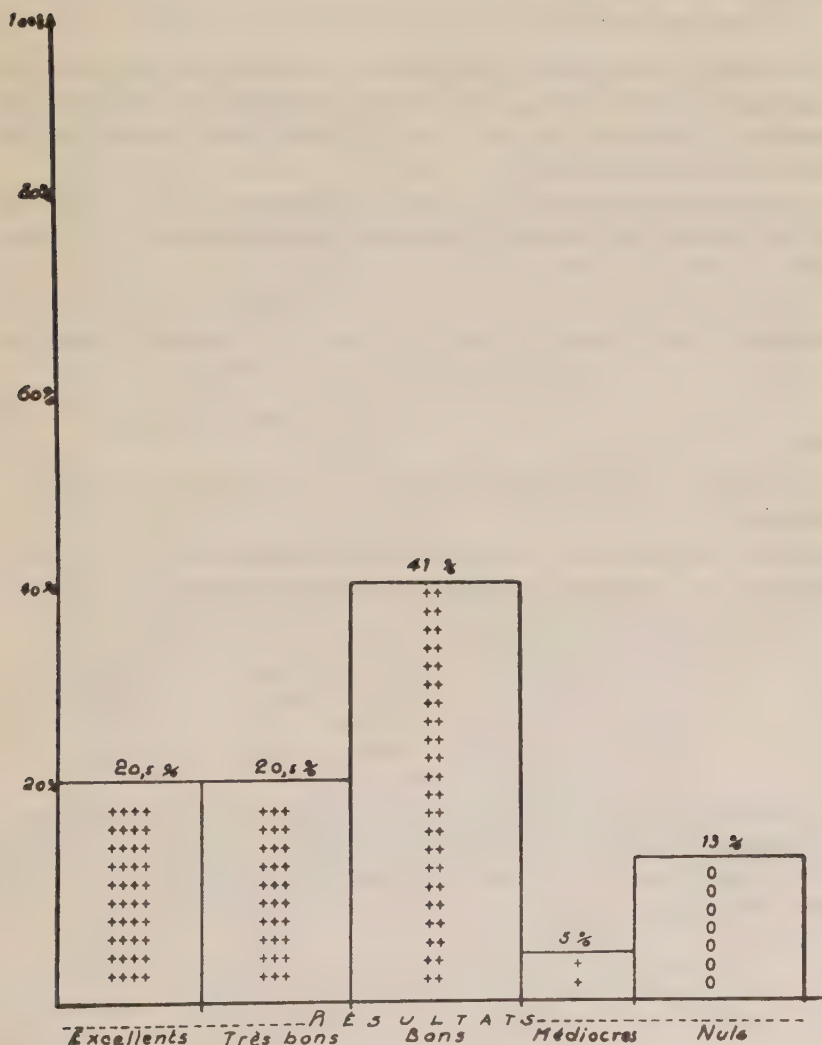
III. — INFECTIONS VESICULAIRES ET CUTANÉES

Deux cas de cholécystite, un cas de pyodermite disséminée.

RESULTATS

Pour faciliter la lecture, nous nous sommes attachés à distinguer six types de résultats :

1° Résultats excellents ou remarquables (++++) soit par l'action extrêmement rapide du 11 070 RP, soit que l'administration antérieure d'antibiotiques ait échoué.



2° Résultats « très bons » (+++). Nous avons classé dans ce groupe les autres cas de guérison ou de rémission complète qui ne peuvent être classés dans le premier groupe.

3° Résultats bons (++) : l'amélioration clinique a été notée, mais est insuffisante et incomplète.

4° Résultats médiocres (+). On classera dans cette catégorie les mauvais résultats ou échec du produit, bien que son action ne soit pas entièrement négative.

5° Résultats nuls (0).

6° Enfin, une dernière catégorie où les résultats sont difficiles à interpréter, mais que nous avons gardée parce qu'elle nous a permis d'étudier la tolérance... ou parce que le produit a été associé parallèlement à des antibiotiques.

Nous avons placé dans ce groupe les observations où le 11 070 RP n'a été utilisé que comme couverture anti-infectieuse d'un traitement par les corticoïdes.

Mais étant donné l'apyrexie observée pendant toute la durée du traitement, nous avons cru bon de voir là un résultat positif du 11 070 RP et même... une indication de ce sulfamide-retard.

Sur les 45 cas traités, nous écarterons 2 cas d'interprétation difficile.

Un cas où le 11 070 RP a été associé à la pénicilline et à un autre sulfamide.

Et un autre cas où une anurie au deuxième jour du traitement entrepris nous a obligé à arrêter toute thérapeutique.

Il reste 43 cas utilisables sur lesquels nous avons observé :

— 9 cas de résultats excellents (++++)	, soit	20,5 %
— 9 cas de résultats très bons (+++)	, soit	20,5 %
— 17 cas de bons résultats (++)	, soit	41 %
— 2 cas de résultats médiocres (+)	, soit	5 %
— 6 cas de résultats nuls (0)	, soit	13 %

Nous obtenons donc 82 % de bons résultats. Le pourcentage est à souligner. D'autant plus que dans les 18 % de résultats négatifs, 3 cas, c'est-à-dire 7 %, avaient déjà vu l'échec parallèle d'un traitement anti-infectieux intensif.

A) Dans les affections broncho-pulmonaires

1) BRONCHITES AIGUES : 15 cas

Sur les 15 cas de « bronchite aiguë diffuse », nous avons enregistré 10 résultats positifs avec régression rapide des signes cliniques.

Dans 2 cas, l'action du 11 070 RP est incomplète, avec diminution persistante de l'expectoration.

Dans l'observation n° 7, le 11 070 RP est utilisé comme couverture anti-infectieuse d'un traitement par les corticoïdes.

Trois cas sont considérés comme des échecs ou semi-échecs ; dans l'observation n° 6, la conclusion mentionne : aucune amélioration après quatorze jours de traitement.

Dans l'observation n° 12, nous ne pensons pas qu'il faille faire supporter l'échec thérapeutique au 11 070 RP car, d'une part, la Terramycine, en injection, s'était révélée inefficace, et, de plus, une grave anémie *hyperchrome* à 1.460.000 et une neutropénie à 38 % peuvent expliquer l'échec thérapeutique.

Enfin l'observation n° 13 concerne un vieillard de 91 ans dont une hémiplégie au huitième jour a entraîné *l'exitus*.

2) DANS LES DILATATIONS DES BRONCHES : 4 cas

Quatre succès.

L'observation n° 16 est intéressante, car 500.000 unités de Pénicilline par jour pendant huit jours n'avaient pas modifié le volume de l'expectoration, alors que la diminution sera des deux tiers au douzième jour d'une même médication avec adjonction de 11 070 RP.

Dans les 3 autres cas, succès, avec le 11 070 RP comme seule thérapeutique.

3) PNEUMOPATHIES AIGUES : 8 cas

Dans 4 cas, succès probant du sulfamide-retard. A noter particulièrement l'observation n° 25 ; le 11 070 RP a agi, alors que la Pénicilline à la dose de 1.000.000 d'unités par jour pendant cinq jours s'était avérée peu efficace.

Dans 2 autres cas (*obs. n°s 20 et 21*), le sulfamide-retard a été utilisé comme relais après une cure d'antibiotiques majeurs.

Dans l'observation n° 23, le 11 070 RP a été prescrit après treize jours du traitement Pénicilline + Sultirène. Alors que l'amélioration

était très nette avec une posologie intensive (1,50 g); elle dut être arrêtée pendant deux jours : épigastralgie, anorexie et nausées (?).

Dans l'observation n° 24, le sulfamide-retard a été employé assez tardivement, surtout comme couverture de la corticothérapie.

4) SURINFECTIONS DE CANCERS PULMONAIRES : 2 cas

Un succès et un échec (dans l'obs. n° 28).

L'Hexacycline, à la dose de 6 comprimés par jour, n'avait pas mieux réussi dans cette dernière observation.

B) Résultats thérapeutiques du 11 070 RP dans les infections urinaires

Sur les 13 cas d'infections urinaires, nous ne comptons que 2 échecs de la médication.

Résultat très favorable, sans doute dû au très large spectre d'action de ce sulfamide-retard.

1) INFECTION URINAIRE A COLIBACILLE : 2 cas

Deux succès. Dans l'observation n° 32, le Chloramphénicol, à raison de 1 g pendant huit jours, n'avait eu qu'un petit succès sur les signes subjectifs, alors qu'avec le 11 070 RP on obtenait un résultat excellent : *sédiment normalisé*.

2) INFECTIONS URINAIRES A PROTÉUS : 2 cas

Deux succès, quoique un, incomplet, dans l'observation n° 39, la cystite ayant disparu au troisième jour, mais non la leucocyturie qui a persisté au dixième jour du traitement au 11 070 RP.

3) INFECTIONS URINAIRES A ENTÉROCOQUES : 2 cas

Un succès, un échec (obs. n° 40).

Dans un cas, brillant effet thérapeutique du 11 070 RP chez un prostatique présentant un syndrome de pyélonéphrite avec cystite et une leucocyturie à 82.500 éléments/mn : stérilisation et normalisation du sédiment urinaire au huitième jour.

Dans l'observation n° 41, un érythème prurigineux banal nous a contraint à l'arrêt du sulfamide-retard.

4) INFECTIONS URINAIRES A STAPHYLOCOQUES : 3 cas

Succès à 100 %. Excellent dans les *observations* n^{os} 30 et 37, mais transitoire dans l'*observation* n^o 38.

Il s'agissait d'une jeune femme présentant des cystites à rechutes à l'origine de laquelle une maladie du col était suspectée.

Le Mandélate d'Hexamine préalablement prescrit avait échoué.

Le 11 070 RP a eu un excellent résultat momentané, une nouvelle rechute ayant eu lieu, due au facteur étiologique.

5) INFECTION URINAIRE SANS GERME INIDIVIDUALISÉ : 4 cas

Trois succès, un échec.

Succès dans les *observations* n^{os} 33 et 35, se rapportant à la même personne à six mois d'intervalle. Les deux fois, il existe une association infection urinaire + infection bronchique.

Dans l'*observation* n^o 31, où il s'agit d'un syndrome entéro-rénal sur colopathie chronique, échec du 11 070 RP (la Furadoïne n'avait pas obtenu un meilleur résultat).

Enfin, l'*observation* n^o 42 n'est guère interprétable ; une anurie régressive en quarante-huit heures étant survenue au cours du traitement par le 11 070 RP d'une infection urinaire sur un terrain de sclérose rénale avec néphrite ascendante.

C) Résultats thérapeutiques du 11 070 RP dans les infections vésiculaires et cutanées

Nous ne disposons pour ce secteur de la pathologie que de 3 observations.

Dans un cas de pyodermites disséminées (*obs.* n^o 43), le sulfamide-retard étudié obtient un résultat excellent.

Par contre, dans 2 cas de cholécystites (*obs.* n^{os} 44 et 45) traitées par le 11 070 RP, ce fut un échec.

Cela n'est pas pour nous surprendre. Lorsque l'heure chirurgicale a sonné, que ces cholécystites ont été remaniées par des poussées évolutives infectieuses sur un fond chronique entretenu par les calculs, l'antibiothérapie, fût-elle majeure et polyvalente, ne peut avoir qu'un effet incomplet et transitoire.

Dans l'*observation* n^o 44, le 11 070 RP est un échec. La Colimycine injectable à fortes doses ne fait guère mieux. La Terramycine paraît plus efficace..., peut-être que la succession de ces antibactériens et le temps écoulé ont favorisé l'action de ce dernier antibiotique.

TOLERANCE

Elle a été particulièrement étudiée dans cette série de malades.

I. — TOLERANCE DIGESTIVE

On ne note que 3 fois sur 45 des signes dyspeptiques (nausées, anorexies, crampes ou brûlures épigastriques) qui ne nécessitent pas l'interruption de la thérapeutique et qui ne survivent pas à son arrêt. La réduction des doses chez un de ces malades a d'ailleurs suffi à faire cesser tous les troubles.

Dans l'*observation n° 23*, après deux jours d'administration du produit (1,50 g en deux prises), on relève un état nauséux, des sensations de torsion au creux épigastrique, de l'anorexie. Après deux jours d'arrêt de la médication, celle-ci est reprise aux doses de 500 mg par jour et s'avère bien tolérée.

Dans l'*observation n° 34*, on relève au sixième jour du traitement une anorexie avec état nauséux cessant avec l'arrêt du traitement, et dans l'*observation n° 38*, en fin d'une cure prolongée (vingt jours), la malade signale des brûlures épigastriques.

En contrepartie, deux sujets porteurs d'un ulcère gastro-duodéal et une malade atteinte de sigmoïdite ont remarquablement toléré la médication, même à des doses élevées.

II. — TOLERANCE CUTANEE

Au neuvième jour de la thérapeutique, 2 malades ont présenté une urticaire plus ou moins généralisée avec prurit spontanément régressif.

Dans l'*observation n° 41*, nous notons : « Urticaire généralisée » qui disparaîtra au troisième jour de l'arrêt du traitement par le 11 070 RP.

Il est bon de noter la forte posologie : 1 g $\times$ 10 jours.

« Urticaire avec prurit intense » dans l'*observation n° 42*, guérie également en trois jours.

Par contre, dans les observations où un terrain allergique pouvait être soupçonné (chez les asthmatiques) et entraîner dès lors des exanthèmes « de sortie », il n'a rien été noté.

Tableau d'une numération des globules rouges
dans quelques observations avant et après traitement

<i>Observations n^{os}</i>	<i>Avant traitement</i>	<i>Après traitement</i>	<i>Variation</i>
1	3.400.000	5.160.000	+ 1.700.000
2	4.600.000	4.800.000	+ 200.000
3	3.500.000	3.750.000	+ 250.000
6	4.700.000	5.070.000	+ 370.000
7	3.250.000	3.700.000	+ 450.000
8	3.550.000	4.400.000	+ 850.000
15	3.900.000	4.300.000	+ 400.000
16	4.320.000	4.810.000	+ 490.000
19	4.600.000	4.750.000	+ 150.000
20	4.000.000	4.100.000	+ 100.000
24	3.600.000	4.350.000	+ 750.000
25	3.620.000	4.200.000	+ 580.000

III. — TOLERANCE HEMATOLOGIQUE

Elle a été l'objet d'étude dans 28 cas et n'a fait ressortir que dans 6 cas une légère augmentation du taux des éosinophiles circulants. Il n'a pas été noté de modification du taux des leucocytes et des plaquettes ; bien au contraire, sous traitement, la réparation d'une petite anémie a été constatée.

Les variations minimales, jusqu'à 500.000, sont considérées comme normales. Toutefois, on note que, dans toutes ces observations, le nombre de globules rouges est constamment en progression et, dans 5 cas, il est en forte progression.

La restauration des globules rouges est à rattacher sans doute à la suppression de l'élément infectieux en cause. Le 11 070 RP ne gêne donc en rien cette réparation ; il y participe puisque agissant sur le facteur infectieux.

Sur les globules blancs, on note dans quelques observations une petite éosinophilie à 5 ou 7 % sans qu'on puisse la lier à la médication.

IV. — TOLERANCE RENALE

Elle a été excellente, même chez des sujets présentant une amylose rénale, leucocyturie ou azotémie discrètement élevée.

Par contre, un malade âgé, atteint d'insuffisance rénale et traité avec une posologie très élevée, a vu se développer un épisode anurique transitoire spontanément régressif.

Ceci ne fait que mettre l'accent sur la prudence avec laquelle on doit utiliser la sulfamidothérapie chez les insuffisants rénaux caractérisés.

V. — TOLERANCE HEPATIQUE

Elle a été excellente dans les cas étudiés. Des tests hépatiques ont été pratiqués avant et après traitement.

Par exemple, dans l'observation n° 6, le taux de prothrombine, initialement à 62 %, passe après quatorze jours de traitement au 11 070 RP à 80 %, et le rapport S/G de 1,15 à 1,35.

Le 11 070 RP a été également administré à des malades au sortir d'un délirium tremens sans gêner en rien une évolution très favorable.

CONCLUSION

Dans cette première série d'observations, le produit étudié s'est avéré d'une fort bonne tolérance, même à des doses supérieures à celles préconisées.

On connaît la particulière sensibilité des grands vieillards aux « agressions médicamenteuses ».

Or nous relevons dans nos observations 8 sujets de plus de 80 ans soumis au 11 070 RP.

Ces 8 sujets ont, dans l'ensemble, très bien toléré le sulfamide-retard.

La sulfamidothérapie au 11 070 RP permet donc d'éviter les sérieux ennuis, si fréquents, de l'antibiothérapie prolongée : mycose, anorexie, langue décapillée, diarrhée, etc.

Cette sulfamidothérapie est particulièrement précieuse dans les cas chroniques pour lesquels il convient de répéter de temps à autre la médication antibactérienne : pyélonéphrite chronique, bronchite chronique...

L'alternance avec les antibiotiques majeurs est bénéfique. Elle repose l'organisme de ceux-ci et évite ou retarde les résistances.

Données signalétiques	Diagnostic	Posologie journalière Durée du traitement	Résultats thérapeutiques	Effets secondaires	Observations
1 - Mme MA... 77 ans	Bronchite - Râles d'alvéolite aux bases Scléro-empyème ancien	1 g x 2 jours 0,75 g x 2 jours 0,50 g x 21 jours	++	Nuls	
2 - M. TOU... 58 ans	Poussées de bronchites aiguës sur emphyseme	1 g x 1 jour 0,50 g x 14 jours	+++	Nuls	Eosinophilie sanguine en fin de traitement
3 - M. BRU... 85 ans	Bronchite aiguë chez empyémateux	1 g x 2 jours 0,50 g x 14 jours	+++	Nuls	
4 - Mme CAR... 82 ans	Poussée de bronchorrhée chez un scléro- empyémateux + légère insuffisance cardiaque + sigmoïdite diverticulaire	0,50 g x 10 jours	+++	Nuls	Grosse diminution de la bronchorrhée
5 - Mme IS... 73 ans	Bronchorrhées très importantes. Lésions bacillaires anciennes éteintes	1 g x 1 jour 0,75 g x 1 jour 0,50 g x 3 jours 0,25 g x 7 jours	++	Nuls	Bronchorrhée réduite de moitié seulement. Disparition du caractère purulent
6 - Mme TOG... 81 ans	Infection bronchique atténuée. Foyers calcifiés de bacillose Symploises des bases	1 g x 7 jours	0	Nuls	Echec du 11.070 RP
7 - M. RUG... 63 ans	Asthme + insuffisance cardiaque	1 g x 20 jours	++	Nuls	Utilisation du 11.070 RP comme couverture anti-infectieuse

9 - M. DER... 39 ans	stabilisé + Ulcère du bulbe	Asthme grave à dyspnée continue Surinfection bronchique Ulcus associé	1,50 g x 10 jours 0,50 g x 6 jours	+	Nuls	Persistence malgré le 11.070 RP de réfricule avec VS à 15 mm heure. Faible atténuation de la toux et de l'expectoration
10 - Mme MEU... 48 ans	Infection bronchique sévère chez une asthmatique	1 g x 2 jours 0,50 g x 7 jours 0,50 g tous les 2 jours x 16 jours	+++		Nuls	Traitement antérieur : antibiotiques majeurs, sans résultat
11 - Mme FRA... 75 ans	Bronchite aiguë diffuse	1 g x 2 jours 0,50 g x 11 jours	++		Nuls	2 jours de traitement starter par Bronchocilline Relais par le 11.070 RP
12 - Mme GUE... 79 ans	Encombrement broncho- alvéolaire avec fièvre élevée (39°5)	0,50 g x 5 jours	0		Nuls	Malade qui présentait en outre une anémie massive : 1.460.000. A noter également l'échec de la Terramycine
13 - Mme VIN... 91 ans	Encombrement bronchique fébrile chez un grand vieillard	1 g x 2 jours 0,50 g x 6 jours	++		Nuls	Défervescence incomplète. Exitus par hémiplegie au 10e jour

Données signalétiques	Diagnostic	Posologie journalière Durée du traitement	Résultats thérapeutiques	Effets secondaires	Observations
14 - Mme GOU... 87 ans	Bronchite aiguë diffuse	1 g x 2 jours 0,50 g x 2 jours 0,50 g x tous les 2 jours pendant 7 jours	++	Nuls	Bons résultats, malgré l'âge avancé
15 - M. SOY... 62 ans	Bronchite diffuse + prédélinium	1 g x 11 jours	++	Nuls	Apyrexie au 4e jour
16 - M. PO... 46 ans	Dilatation bronchique très probable + amylose rénale	1 g x 1er jour 0,75 g x 1 jour 0,50 g x 13 jours	++	Nuls, malgré insuffisance hépatique	Diminution des 2/3 de la bronchorrhée dont le caractère purulent subsiste malgré le traitement. Echec de la Pénicilline 500.000 U x 8 j.
17 - M. SIB... 34 ans	Dilatation bronchique très probable	0,75 g x 1er jour 0,50 g x 4 jours	++	Nuls	Diminution de la toux et de l'expectoration
18 - M. KER... 28 ans	Dilatation bronchique confirmée par bronchographie	1 g x 11 jours	+++	Nuls	Apyrexie au 4e j. Action importante sur l'expectoration
19 - M. LAC... 31 ans	Dilatation des bronches confirmée par bronchographie	1 g x 16 jours 0,50 g x 8 jours	+++	Nuls	Expectoration : avant traitement : 100 à 150 cc/j. après traitement : 30 cc/j. Normalisation : leucocytes et VS
20 - M. DEP... 39 ans	Congestion pulmonaire à droite + prédélinium	1 g x 8 jours 0,50 g x 8 jours	++	Nuls	Traitement antérieur :

72 ans	de la base d'olive					médicament-relai après traitement aux antibiotiques majeurs (1.000.000 Pénic x 3 jours)
22 - M. SIS... 21 ans	Foyer congestif para-cardiaque gauche Température à 39°5	1 g x 1er jour 0,75 g x 1 jour 0,50 g x 8 jours	+++	Nuls		Atteinte sinusienne asso- ciée vérifiée par graphies. Normalisation de la température en 24 heures
23 - M. BRU... 82 ans	Pneumopathie aiguë de la base gauche	1,50 g x 2 jours arrêt : 2 jours puis 0,50 g x 4 jours	?	Epigastral- gies Nausées Anorexie Rapport pro- bable avec une posologie initiale intensive		Le résultat thérapeutique ne peut être apprécié. Le 11.070 RP, tardi- vement employé, au 13e jour, après succès de Pénicilline + Sultirène
24 - M. SAC... 18 ans	Pneumonie à virus	1 g x 16 jours	++	Nuls malgré forte posologie		Le 11.070 RP a été utilisé comme couverture de la cortico- thérapie
25 - M. MAN... 64 ans	Opacité floue paracardiaque droite Râles de broncho- alvéolite aux deux bases	1 g x 1er jour 0,75 g x 1 jour 0,50 g x 11 jours 0,25 g x 5 jours	+++	Nuls		Observation remarquable par l'échec de la Pénicilline au début (1.000.000 U x 5 jours) Effets brillants du 11.070 RP

Données signalétiques	Diagnostic	Posologie journalière Durée du traitement	Résultats thérapeutiques	Effets secondaires	Observations
26 - Mme ROU.. 83 ans	Pneumopathie aiguë de la base droite	1 g x 2 jours 0,50 g x 9 jours	++++	Nuls	Normalisation de la température en 24 heures. Effets brillants malgré l'âge avancé
27 - Mme SOU.. 88 ans	Pneumopathie subaiguë de la base gauche	1 g x 2 jours 0,50 g x 3 jours 0,50 g tous les 2 jours pendant 6 j.	++	Nuls	Défervescence au 4 ^e j. La toux a été rapidement influencée
28 - M. M... 56 ans	Surinfection d'un cancer bronchique	1 g x 10 jours	0	Nuls	Echec parallèle de l'Hexacycline à 6 comprimés/jour
29 - M. COU.. 55 ans	Surinfection d'un cancer bronchique	1 g x 2 jours 0,50 g x 24 jours	++++	Nuls	Baisse thermique très marquée obtenue en 3 jours
30 - M. NOG.. 55 ans	Cystite avec fébricule VS : 15 mm/heure Leucocyturie : 16.000 l/min.	1 g x 4 jours 0,50 g x 8 jours	++++	Nuls	Germe en cause : staphylocoque doré
31 - M. DEM.. 50 ans	Syndrome entéro- rénal	1 g x 1 ^{er} jour 0,75 g x 1 jour 0,50 g x 5 jours	0	Nuls	Echec parallèle de la Furadoline (traitement antérieur de 5 jours)
32 - Mme GE... 35 ans	Syndrome entéro- rénal	0,75 g x 1 ^{er} jour 0,50 g x 9 jours	+++	Nuls	
33 - Mlle DER. 17 ans	Infection urinaire à minima chez une diabétique	0,50 g tous les 2 jours	++	Nuls	Germe en cause : Protéus
34 - M. GRE... 75 ans	Infection urinaire + infection bronchique	1 g x 1 ^{er} jour 0,50 g x 8 jours	++	Anorexie, nausées en 6 ^e j.	Clarification des urines dès le 2 ^e jour de traitement

36 - M. ROC... 64 ans	Infection urinaire + infection bronchique	1 g 0,50 g x 20 jours	+++	Quelques brûlures d'estomac en fin de traitement	Germe en cause : Coli
37 - M. JAC... 21 ans	Pyélonéphrite et cystite au décours d'une angine	1 g 0,75 g x 1 jour 0,50 g x 8 jours	+++	Nuls	Germe en cause : Staphylocoque doré
38 - M. ROC... 21 ans	Maladie du col probable Cystites à rechute	0,75 g x 1er jour 0,50 g x 8 jours	++	Nuls	Germe en cause : Staphylocoque doré
39 - Mme HOR... 19 ans	Cystites à rechutes dans les mois qui ont suivi un accouchement	0,75 g x 1er jour 0,50 g x 9 jours	++	Nuls	Germe en cause : proteus Cystite disparue en 3 j. Leucocyturie persistante
40 - M. MOL... 51 ans	Pyélonéphrite et cystite chez un prostatique	1 g 0,75 g x 1er jour 0,50 g x 4 jours	++++	Nuls	Germe en cause : Entérocoque Grosse leucocyturie 82.500 mm disparue au 8ème jour
41 - Mme F... 30 ans	Double infection urinaire et génitale	1 g x 8 jours	+	Rash pru- rigineux au 8e jour (noter la forte posologie)	Germe en cause : Entérocoque
42 - M. PRR... 73 ans	Néphrite ascendante probable avec sclérose rénale	1,50 g x 2 jours	?	Anurie régressive en 48 h.	Posologie sans doute excessive
43 - M. TRA... 30 ans	Pyodermites dissémi- nées : tégument et cuir chevelu	1 g 0,50 g x 11 jours	+++	Nuls	Disparition de tout élément cutané en 6 jours
44 - Mlle VER... 74 ans	Cholécystite lithiasi- que avec fistule cholécysto-duodénale	0,75 g x 5 jours	0	Nuls	Echec de la Colimycine (3.000.000/jour x 7 j.) Action de la Terramycine = 2 g/j..
45 - M. ECH... 67 ans	Cholécystite lithiasique	1 g 0,50 g x 7 jours	0	Nuls	Action de Pénicilline 2.000.000 et Mexocine 600 mg par jour

QUELQUES OBSERVATIONS DEMONSTRATIVES

• OBS. N° 2 : M. Tou... cinquante-huit ans — 50 kg

Intérêt de ce cas : Il provient de la nature du germe en cause à l'origine de cette bronchite aiguë. Bacilles de Pfeiffer ++ dont on connaît la relative résistance aux antibiotiques majeurs. Noter l'excellence du résultat fourni par le 11 070 RP. Noter aussi chez ce colitique avéré la bonne tolérance intestinale du produit.

Il s'agit d'un bronchitique et emphysémateux chronique entré dans le Service à la suite d'une poussée de bronchite.

A son entrée, on note :

- une fébricule constante oscillant entre 37°5-38° ;
- une toux fréquente ramenant une expectoration purulente ; crachats purulents sans éosinophiles, des bacilles de Pfeiffer en abondance, pas de B.K. ;
- des râles de bronchite : des ronchus diffus dans les deux champs pulmonaires ;
- sa V.S. est à 20 mm/h ;
- sa leucocytose à 10.800.
- par ailleurs, ce malade présente une « cõlite » : alternance de diarrhée et de constipation ; présence d'albumines inflammatoires et réaction de collage assez fortement positives à l'examen coprologique.

Devant cette infection bronchique, nous prescrivons le 11 070 RP : 4 comprimés, soit 1 g en une seule prise le matin.

En plus, il reçoit :

- des vitamines : Hydrosol, B12, vitamine C ;
- de l'Antalby et de la Théophylline suppositoires, un sirop antihistaminique comme sédatif de la toux.

L'évolution sous traitement a été favorable : après quarante-huit heures, la courbe thermique s'est normalisée, la purulence des crachats a disparu.

Donc, très bon résultat du 11 070 RP.

Etude de la tolérance :

Le sulfamide 11 070 RP a été ensuite continué à la dose de 0,50 g tous les matins, pendant quatorze jours.

Aucune rechute infectieuse ne s'est produite. La tolérance a été très bonne.

1° *Tolérance au point de vue digestif* : la tolérance a été très bonne ; aucune aggravation de sa cõlité.

2° *Tolérance au point de vue rénal* : excellente, pas de modification de sa courbe de diurèse.

3° *Tolérance au point de vue cutané* : excellente, pas de manifestation cutanée ou allergique.

4° *Tolérance au point de vue hématologique* : nous avons suivi sa numération-formule :

	13 novembre (avant traitement)	29 novembre (après traitement)
Hémoglobine	92 %	95 %
Hématies	4.600.000	4.800.000
Leucocytes	10.800	6.000
Plaquettes	210.000	220.000
Poly. neutro.	58 %	60 %
» éosino.	1 %	5 %
» lympho.	32 %	26 %
» mono.	9 %	9 %

Donc Très bon résultats du 11 070 RP sur cette poussée infectieuse. Bonne tolérance.

• **OBS. N° 10** : Mme Fra..., soixante-quinze ans — 58 kg

Intérêt de ce cas : Cet intérêt est fourni par l'utilisation du 11 070 RP comme médicament relais après une administration starter (fort courte) d'antibiotiques majeurs. A qui estime, à tort sans doute, que la sulfamidothérapie-retard ne peut que jouer les seconds rôles dans la lutte anti-infectieuse, une telle tactique apportera apaisement.

Cette femme, jusque-là en bonne santé, présente brusquement une ascension thermique : 38°2 le matin, 38°4 le soir ; en même temps, elle tousse et émet une expectoration purulente.

L'auscultation retrouve des râles humides dans les deux champs pulmonaires.

Pendant quarante-huit heures, on administre 500.000 unités de bronchocilline qui entraînent une défervescence thermique rapide en trente-six heures.

On suspend ensuite la bronchocilline et on prescrit le 11 070 RP : 1 g $\times$ 2 j ; 0,50 g $\times$ 11 jours ensuite.

La température reste normale, les signes fonctionnels (toux et expectoration) continuent à régresser, cependant que les signes d'auscultation s'effacent progressivement.

En conclusion : Après un court début de traitement à la bronchocilline, le 11 070 RP a permis de contrôler sans le moindre incident l'évolution de cet épisode bronchitique banal.

• **OBS. N° 19 :** M. Lac..., trente et un ans — 42 kg

Intérêt de ce cas : Chez ce dilaté bronchique grave (hippocratisme digital, cyanose), l'action du 11 070 RP a été suivie d'une façon très précise. On notera :

1° L'action sur l'expectoration.

2° L'action sur la V.S.

3° L'action sur la leucocytose.

Noter encore, malgré l'intensité relative de la posologie, l'évolution très favorable du nombre des globules rouges : + 1.150.000 en trois semaines.

Le début de la dilatation des bronches est difficile à préciser : vers l'âge de neuf ans, semble-t-il.

Ce malade a déjà été hospitalisé de nombreuses fois à l'occasion de poussées saisonnières : le diagnostic en a été confirmé par les différents examens complémentaires, notamment la bronchographie lipiodolée.

Examen à son entrée :

C'est lors d'une poussée qu'il entre dans le Service ; il présente une expectoration caractéristique : purulente mais non fétide, d'émission surtout matinale, dont le volume quotidien atteignait le premier jour 150 cm³.

Toux fréquente, surtout le matin.

L'examen physique montre :

- des râles : ronchus et sibilants diffus dans les deux champs pulmonaires, avec prédominance aux bases ;
- un hippocratisme digital net.

En plus, ce malade est dyspnéique et cyanosé.

Les examens complémentaires :

La cytotactériologie des crachats retrouve une flore microbienne banale, riche en pneumocoques ; absence de B.K. à des examens répétés.

Sa V.S. est de 14 mm/h.

Leucocytose à 12.500.

La radioscopie montre une accentuation nette de sa trame bronchique, une ampliation diminuée, un sinus comblé à gauche.

L'électrocardiogramme montre une discrète hypertrophie auriculaire droite.

Traitement :

Nous prescrivons à ce malade :

- le sulfamide-retard 11 070 RP : 4 comprimés, soit 1 g le matin en une seule prise ;
- en plus, il recevra : Antalby I.M., Théophylline suppositoires, Diamox (2 comprimés) trois jours par semaine.

Nous avons suivi sa courbe d'expectoration : son expectoration atteignait, au début, un volume de 100 à 150 cm³ par jour. Elle a diminué progressivement : 60 à 90 cm³ après trois jours de traitement ; entre 30 et 50 cm³ après huit jours de traitement.

Ce malade a reçu ainsi :

— 1 g de 11 070 RP pendant seize jours ;

— 500 mg de 11 070 RP pendant huit jours.

Après quinze jours de traitement, le volume de son expectoration était inférieur à 30 cm³.

Sa V.S. a diminué de 14 mm/h au début, 10 mm/h après huit jours de traitement, 4 mm/h après quinze jours.

De même pour sa leucocytose : 12.500 au début ; 8.500 après quinze jours de traitement.

Donc, évolution très favorable de cette poussée avec le 11 070 RP.

Tolérance :

1° *Tolérance au point de vue digestif* : très bonne ; pas de signes d'intolérance.

2° *Tolérance au point de vue rénal* : bonne, pas de modification de courbe de diurèse.

3° *Tolérance au point de vue cutané* : très bonne, pas de manifestations cutanées ou allergiques.

4° *Tolérance au point de vue hématologique* :

	18 novembre	1 ^{er} décembre	9 décembre
Hémoglobine	100 %	95 %	96 %
Hématies	4.600.000	4.500.000	4.750.000
Leucocytes	12.000	9.600	8.200
Poly. neutro.	73 %	70 %	72 %
» éosino.	1 %	2 %	1 %
» lympho.	23 %	23 %	21 %
» mono.	3 %	5 %	6 %

Aucune modification hématologique.

Conclusion : Très bonne tolérance, chez ce malade, du 11 070 RP prescrit de façon prolongée.

• **OBS. N° 20** : M. Dep..., trente-neuf ans — 51 kg

Intérêt de ce cas : Il est double :

1° 11 070 RP utilisé comme relais selon une formule déjà préconisée.

2° Très mauvais terrain neurologique et hépatique (*prédélirium*).
Excellente tolérance du sulfamide-retard dans ces conditions défavorables.

Sans antécédents pathologiques notables, si ce n'est un éthylisme certain.

Ce malade entre le 2 octobre 1961 en état de prédélirium.

Mais l'examen clinique met en évidence un foyer pulmonaire à droite.

Sa température est à 39°8, son pouls à 110.

La radiographie pulmonaire confirme le foyer : opacité ovalaire siégeant au niveau du lobe moyen du poumon droit.

Examen de crachats : flore microbienne ; pas de B.K.

V.S. : 77 mm/h.

Sous l'influence du traitement :

— Penthiobarbital : 0,5 g le premier jour.

— Antibiotiques : Pénicilline : 2.000.000 d'unités.

— Tifomycine : 1 g.

— Corticothérapie à faible dose.

L'évolution est très favorable et, le 4 octobre, le malade est apyrétique. Les signes de son foyer ont pratiquement disparu.

Le 5 octobre, arrêt des antibiotiques et de la corticothérapie.

Nous prescrivons le 11 070 RP. Ce malade recevra : 1 g du 5 octobre au 13 octobre, 500 mg du 14 octobre au 21 octobre, soit 1 g pendant huit jours et 500 mg pendant les huit jours suivants.

Pendant ce traitement au 11 070 RP, il recevra en outre des vitamines et extraits hépatiques.

Au point de vue infectieux, la guérison s'est poursuivie avec le 11 070 RP ; aucune rechute ne s'est produite ; sa courbe thermique restait toujours strictement normale.

Au point de vue tolérance :

1° *Tolérance au point de vue rénal* : très bonne ; nous n'avons aucune modification de la diurèse.

2° *Tolérance au point de vue cutané* : a été excellente ; aucune manifestation cutanée ou allergique.

3° *Tolérance au point de vue hématologique* : voir tableau. Nous n'avons noté aucune modification de la numération globulaire, la leucocytose élevée au début est revenue à un taux normal.

Par contre, nous avons observé une augmentation nette des éosinophiles :

— 0 % au début du traitement ;

— 4 % huit jours après ;

— 7 % au quinzième jour.

	2 octobre	12 octobre	19 octobre
Hémoglobine	73 %	69 %	74 %
Hématies	4.000.000	3.500.000	4.100.000
Leucocytes	15.000	9.000	7.000
Plaquettes	300.000	350.000	320.000
Poly. neutro.	76 %	67 %	65 %
» éosino.		4 %	7 %
» baso.		3 %	2 %
Lymphocytes	20 %	19 %	20 %
Macrocytes	4 %	7 %	6 %

Donc : Très bonne tolérance du 11 070 RP. Augmentation très nette de l'éosinophilie sanguine. Apparition de polynucléaires basophiles. Ces modifications de la formule sanguine sont-elles dues au 11 070 RP ?

• **OBS. N° 25 : M. Mar..., soixante-quatre ans**

Intérêt de ce cas : Brillants résultats du 11 070 RP qui agit là où la Pénicilline a échoué.

A noter l'effet remarquable sur l'expectoration et la disparition d'une petite albuminurie après le traitement, ainsi que la restauration d'une petite anémie.

Malade présentant depuis une dizaine d'années environ une bronchorrhée muqueuse importante, électivement matinale.

Ethylisme avoué à 3 litres de vin par jour.

Entre dans le Service le 9 mai 1961 avec :

- un tableau de broncho-alvéolite des deux bases ;
- température d'entrée à 38°-38°5 ;
- expectoration muco-purulente, pas très abondante ;
- dyspnée modérée sans cyanose ;
- râles symétriques des deux bases à l'auscultation ;
- la radio thoracique montre une opacité sans limite précise de la région hilio-basale droite.

Le malade est traité pendant les cinq premiers jours par la Pénicilline, à la dose de 1 million d'unités par jour.

Aucune action, en particulier courbe thermique restant identique.

Au cinquième jour, on substitue à la Pénicilline le sulfamide-retard 11 070 RP aux doses suivantes :

- premier jour : 4 comprimés à 250 mg (1 g) ;
- deuxième jour : 3 comprimés à 250 mg (0,750 g) ;
- les onze jours suivants : 2 comprimés à 250 mg (0,500 g) ;
- les cinq jours suivants : 1 comprimé à 250 (0,250 g).

La température revient à la normale au cinquième jour et, mis à part un clocher thermique isolé à 38°, se maintiendra normale durant toute l'hospitalisation.

Surtout, l'expectoration se tarit rapidement et disparaît totalement, *ce que le sujet n'avait jamais observé depuis de longues années.*

Amélioration corrélative de la dyspnée et disparition des signes des bases dans le même délai que la normalisation thermique.

Une nouvelle radiographie thoracique faite en fin de séjour a montré une notable diminution de l'opacité de la base droite.

Bilan hématologique et rénal :

1° *Avant traitement :*

Albumine : 0,40	}	cytologie urinaire
Urine sanguine : 0,40		

} assez nombreux leucocytes isolés

2° *Après traitement :*

Albumine : 0	} cytologie urinaire
Urée sanguine : 0,3	

3° *Avant traitement, numération :*

Hématies : 3.620.000.
Leucocytes : 4.800, avec :
Poly. neutro. : 32 %.
Moyens mono. et lympho. : 61 %.
Monocytes : 7 %.

4° *Après traitement, numération :*

Hématies : 4.200.000.
Leucocytes : 6.100, avec :
Poly. neutro. : 72 %.
Eosinophiles : 1 %.
Lymphocytes : 22 %.
Monocytes : 6 %.

• **OBS. N° 30 :** M. Nog..., cinquante-cinq ans — 59 kg

Intérêt de cette observation : Régression rapide d'une cystite due à un staphylocoque. Noter, au quatrième jour, la réduction de la leucocytose (de 12.000 à 8.000), de la leucocyturie (de 16.000 l/mn à 4.000), de la V.S. (de 15 mm/h à 5 mm/h).

Ce malade, âgé de cinquante-cinq ans, entre dans notre Service pour des troubles urinaires apparus depuis quarante-huit heures : dysurie, brûlures à la miction, avec émission d'urines troubles.

L'examen clinique révèle simplement une fosse lombaire gauche un peu douloureuse, mais pas de contact lombaire.

Son toucher rectal est normal : pas de prostatisme.

Sa diurèse est sensiblement normale.

Sa température oscille entre 37°5 et 38°.

Sa V.S. est à 15 mm/h.

Leucocytose : 12.000.

Urée normale : 0,31 g.

Kaliémie normale : 4,9 mEq/l.

L'examen cyto-bactériologique des urines confirme le diagnostic :

— Cytologie : 1.000 hématies/mn, mais leucocyturie : 16.000 leucocytes/mn.

— Recherche des B.K. : négative.

— Bactériologie : présence de staphylocoques pathogènes.

Traitement :

Nous commençons le traitement le 1^{er} décembre 1961.

Nous prescrivons seulement sulfamide 11 070 RP : 4 comprimés à 250 mg, soit 1 g, en une prise, le matin.

L'amélioration a été rapide sur le plan clinique : disparition de la dysurie et des brûlures à la miction en quarante-huit heures ; courbe thermique redevenue normale.

Le 5 décembre 1961, soit après quatre jours de traitement, les examens de laboratoire s'étaient normalisés :

— V.S. : 5 mm/h.

— Leucocytose : 8.000.

— Au culot urinaire : 4.000 leucocytes/mn.

Du 5 au 13 décembre 1961, nous avons continué le sulfamide 11 070 RP à la dose de 500 mg le matin :

— l'amélioration s'est maintenue : nous n'avons pas observé la moindre rechute ;

— ses examens étaient normaux à la sortie de notre Service.

Etude de la tolérance :

Ce malade a donc reçu :

— 1 g de 11 070 RP pendant quatre jours ;

— 500 mg de 11 070 RP pendant huit jours.

1° *Tolérance au point de vue digestif* : très bonne.

2° *Tolérance au point de vue urinaire* : très bonne, pas de modification de sa courbe de diurèse, si ce n'est une légère augmentation de sa diurèse.

3° *Tolérance au point de vue cutané* : pas de signe d'intolérance ; aucune manifestation cutanée ou allergique.

4° *Tolérance au point de vue hématologique* : nous avons suivi régulièrement la formule sanguine :

	1 ^{er} décembre	9 décembre	13 décembre
Hémoglobine	86 %	87 %	87 %
Hématies	4.600.000	4.550.000	4.600.000
Leucocytes	12.000	8.000	7.300
Plaquettes	180.000	160.000	190.000
Poly. neutro.	76 %	74 %	73 %
» éosino.			
» lympho.	17 %	15 %	18 %
» mono.	7 %	11 %	9 %

Donc, aucune modification hématologique.

Conclusion : Très bon résultat du 11 070 RP sur cette infection urinaire.

Très bonne tolérance.

• OBS. N° 32 : Mme Gen..., trente-cinq ans

Intérêt de cette observation : Cystite à colibacilles. Semi-échec du Chloramphénicol malgré l'antibiogramme favorable à cet antibiotique. Meilleurs résultats du 11 070 RP.

Antécédents de syndrome entéro-rénal ancien chez une colitique.

Urographie normale.

Depuis dix jours, à domicile, température entre 38° et 38°5 et double syndrome, sinusite banale + infection urinaire avec cystite à colibacilles, traité par Chloramphénicol : 1 g $\times$ 8 jours.

A l'entrée : persistance d'un état subfébrile à 37°8, pyurie avec colibacilles +, mais cystite améliorée.

Traitement :

Trois comprimés le premier jour (750 mg), puis 2 comprimés les neuf jours suivants (500 mg).

En trois jours, la température est normalisée, les céphalées cèdent lentement.

Disparition des signes urinaires discrets.

En fin de traitement : *sédiment normalisé.*

Donc, résultat supérieur à celui du Chloramphénicol (employé à faibles doses, il est vrai, mais auquel le germe était sensible, au vu de l'antibiogramme).

• **OBS. N° 40 :** M. Mol..., cinquante et un ans — 60 kg

Intérêt de cette observation : Caractère rapide et brillant des effets thérapeutiques du 11 070 RP.

Pas d'antécédents particuliers.

Il y a cinq semaines, syndrome de pyélonéphrite avec frissons, température élevée, cystite.

On trouve des colibacilles.

Traité par Rufol et amélioré.

Récidive identique il y a huit jours : température à 39°2 ; cystite ?

A l'examen : prostatite.

Leucocyturie à 82.500/mn.

Cristaux d'oxalate.

Entérocoque à l'uroculture.

Urographies normales.

On donne 11 070 RP : 4 comprimés (1 g). Dès la nuit même, le syndrome de cystite disparaît.

Le deuxième jour : 0,75 g ; les quatre jours suivants : 0,50 g. Arrêt.

Les signes fonctionnels ne réapparaissent pas.

Sédiment au huitième jour : leucocytes rares et isolés.

Uroculture stérile.

Tolérance parfaite.

Le 11 070 RP dans les infections vésiculaires et cutanées

Nous ne disposons pour ces secteurs de la pathologie que de 3 observations.

Dans un cas de pyodermites disséminées, le 11 070 RP obtient un résultat excellent.

Voici l'observation très résumée :

• OBS. N° 43 : M. Tra..., cinquante ans

Hospitalisé pour des troubles digestifs de nature mal précisée.

En cours d'hospitalisation, apparition de pyodermites disséminées sur toute l'étendue du tégument et le cuir chevelu.

Prescription du 11 070 RP : 1 g $\times$ 2 jours ; 0,50 g $\times$ 11 jours.

Disparition de tout élément cutané en six jours.

Aucun signe d'intolérance.

Dans l'observation n° 44, si le 11 070 RP est un échec, la Colimycine injectable à fortes doses ne fait guère mieux. On lui substitue la Terramycine qui paraît plus efficace, mais... n'est-ce pas la succession même de ces antibiotiques (et le temps écoulé) qui finissent par provoquer au seizième jour un apaisement logistique, tout relatif d'ailleurs.

• OBS. N° 44 : Mlle Ver..., soixante-quatorze ans

Hospitalisée le 11 septembre 1961 pour cholestyite aiguë.

Il s'agit d'une forme sévère avec empyème vésiculaire formant une voussure importante de la paroi abdominale.

Température oscillant entre 37°5 et 38°5 avec clochers à 39°.

Traitement par 11 070 RP comprimés : 0,75 g par jour $\times$ 5 jours.

Aucune action sur la courbe thermique ni sur la symptomatologie fonctionnelle.

La malade est mise à la Colimycine à la dose de 3 millions d'unités par jour pendant les sept jours suivants. Malgré une baisse transitoire de la température, celle-ci remonte rapidement.

On passe alors à la Terramycine à la dose de 2 g par jour.

La température commence à se normaliser à partir du quatrième jour du traitement. Celui-ci sera poursuivi pendant un mois.

À partir du quinzième jour, à part un clocher isolé à 38°2, la température ne dépasse pas 37°5.

Les examens pratiqués durant l'hospitalisation avaient permis de conclure à cholécystite lithiasique avec fistule cholécysto-duodénale.

L'intervention chirurgicale fut toujours refusée.

• **OBS. N° 45 : M. Ech..., soixante-sept ans**

Episode fébrile chez un malade atteint d'une lithiase biliaire ancienne.

Douleur dans la région hépato-cholédocienne. Subictère.

Prescription de 11 070 RP : 1 g pendant quarante-huit heures ; 0,50 g pendant les sept jours suivants.

Pas d'action : ni sur la courbe thermique, ni sur la symptomatologie.

Un traitement associant Pénicilline (2 millions) et Mexocine (600 mg) entraîne une régression rapide de tous les symptômes.

Aucun signe d'intolérance.

Depuis 1961 où nous avons expérimenté le 11 070 RP dans le Service du Professeur PIGNIDE aux doses courantes de 1 g le premier jour et de 500 mg les jours suivants, d'autres expérimentateurs ont utilisé le sulfamide-retard à des doses réduites en obtenant des pourcentages de bons résultats comparables à ceux que nous avons obtenus.

1) Chez l'adulte, R.L. HERTING et coll. (1963), F. BOSCHI et coll. (1965), sur un lot de malades à des doses inférieures à celles prescrites antérieurement.

Les résultats ont été satisfaisants dans un cas comme dans l'autre, obtenant un pourcentage semblable à celui obtenu à des posologies supérieures.

2) Chez l'enfant, alors que les doses premières employées étaient de 30 mg/kg le premier jour et de 15 mg/kg les jours suivants, G. MENUT (1961), chez 100 enfants, préconise la posologie suivante : 20 mg/kg le premier jour et 10 mg/kg les jours suivants ; il a obtenu 72 % de bons résultats.

P.G. BERGFORS (1965), sur une série de 32 enfants, a prescrit le 11 070 RP à des doses très faibles : 3 mg/kg le premier jour, 2 mg/kg les jours suivants, et a quand même obtenu 76 % de résultats favorables.

N. POTSH et E. TEIXEIRA (1965) ont administré le sulfamide-retard à deux groupes d'enfants atteints de diarrhées :

- le premier groupe reçut une dose initiale de charge de 30 mg/kg et une dose d'entretien de 8 mg/kg ;
- le deuxième groupe, respectivement 8 mg/kg et 2,5 mg/kg.

Les résultats furent bons dans les 2 cas, mais légèrement inférieurs dans le deuxième groupe : 88 % contre 78 %.

Nous avons cru intéressant de faire une nouvelle expérimentation du 11 070 RP à des doses inférieures à celles prcrites en 1961, afin d'en comparer les résultats.

Notre nouveau lot d'expérimentation clinique comporte 30 cas d'adultes des deux sexes se décomposant ainsi :

— Infections broncho-pulmonaires	14 cas
— Infections urinaires	8 »
— Cholécystite	1 »
— Infection de la sphère O.R.L.	2 »
— Infections cutanées à pyogènes	2 »
— Divers	3 »

Toutes nos observations ont été faites en milieu hospitalier dans le Service du Professeur PIGNIDE.

L'expérimentation clinique a porté sur 7 femmes et 23 hommes, les âges allant de 24 à 76 ans.

N'ayant pu disposer, dès le début de notre expérimentation, de la nouvelle présentation du 11 070 RP en comprimés de 0,20 g, nous avons utilisé au début les comprimés à 0,25 g, ce qui nous a amené à prescrire le 11 070 RP de deux façons différentes :

- soit : 500 mg le premier jour (2 comprimés à 250 mg), puis un comprimé à 250 mg les jours suivants ;
- soit : 800 mg le premier jour (4 comprimés à 200 mg), suivi d'un comprimé à 200 mg les jours suivants. Cette dernière prescription étant la plus utilisée.

CLASSIFICATION

A) Pathologie broncho-pulmonaire

1) BRONCHITE AIGUE DIFFUSE : 12 cas

Dans plus de la moitié des cas, ce sont des surinfections bronchitiques sur un terrain prédisposant :

- bronchitique chronique avec sclérose pulmonaire : *observations n^{os} 1, 2, 3, 5 ;*

— ancien tuberculeux avec pachypleurite et nodules cicatriciels du sommet : *observation n° 11* ;

— asthmatique ancien : *observations n°s 12 et 13*.

Dans 5 cas (*obs. n°s 4, 6, 7, 9 et 10*), ce sont des épisodes passagers au cours d'hospitalisation pour une affection différente, mais souvent favorisant d'un épisode bronchitique (hémiplegie, poussée d'hépatite chez un éthylique, insuffisance cardiaque en décompensation).

2) PNEUMOPATHIE AIGUE FOCALISÉE : 1 cas

Observation n° 8 : confirmation radiologique d'un foyer pulmonaire.

3) Dans l'*observation n° 14*, il s'agit d'un ÉPISODE FÉBRILE D'ALLURE GRIPPALE avec petit épanchement pleural.

Dans 6 cas, sur les 14 envisagés, l'examen des crachats a été positif.

Dans 4 cas, les germes en cause étaient des pneumocoques.

Dans 2 autres cas, des bacilles de Pfeiffer.

B) Infections urinaires

1) INFECTIONS URINAIRES A COLIBACILLES : 4 cas

Dans l'*observation n° 17*, la cause favorisante siège dans les voies urinaires (prostatite).

Dans les *observations n°s 15, 16 et 18*, ce sont des cas de cystites isolées.

2) INFECTIONS URINAIRES A PYOCYANIQUE : 1 cas

Origine de l'infection : adénome prostatique (*obs. n° 19*).

3) INFECTION URINAIRE A PROTÉUS : 1 cas

Cystite isolée : *observation n° 20*.

4) INFECTION URINAIRE SANS GERME INDIVIDUALISÉ : 2 cas

Un cas de cystite isolé : *observation n° 21*, et un cas où la cause favorisante est une infection vaginale : *observation n° 22*.

C) Infection de la sphère O.R.L. : 2 cas

Otite externe gauche dans l'*observation* n° 23, et rhino-pharyngite avec amygdales cryptiques dans l'*observation* n° 24.

D) Infection vésiculaire : 1 cas

Poussée de cholécystite : *observation* n° 25.

E) Infections cutanées à pyogènes : 2 cas

Il s'agit, dans l'*observation* n° 26, de la surinfection d'un mal perforant plantaire chez un diabétique et d'une infection d'ulcères variqueux dans l'*observation* n° 27.

F) Infections diverses : 3 cas

Un cas de poussée de sigmoïdite diverticulaire : *observation* n° 28.

Un cas de fièvre d'origine inexpliquée : *observation* n° 29.

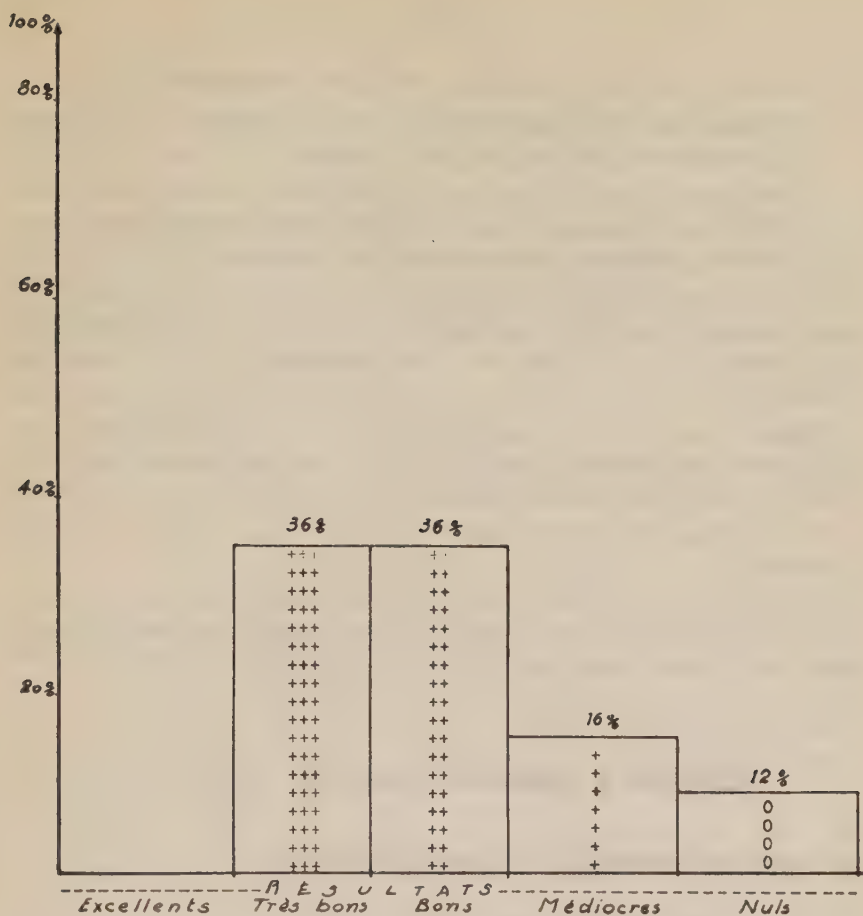
Dans l'*observation* n° 30, il s'agit d'une poussée hépato-dégénérative avec température certainement d'origine hépatique. Mais nous avons conservé l'observation du fait de la bonne tolérance du 11 070 RP sur un terrain particulièrement mauvais (hématémèse chez un éthylique connu porteur d'une hernie hiatale).

RESULTATS

Nous adopterons la même classification que précédemment, c'est-à-dire de 0 à + + + +.

Sur les 30 cas traités, nous écarterons 2 cas d'interprétation difficile :

- l'*observation* n° 14 où l'absence de diagnostic précis (épisode fébrile d'allure grippale) nous l'a fait classer dans cette catégorie malgré le fait que l'administration du 11 070 RP ait coïncidé avec une défervescence très rapide ;
- et l'*observation* n° 30, intéressante pour l'étude de la tolérance ; l'hyperthermie qui nous avait fait administrer le sulfamide étant certainement d'origine dégénérative hépatique (poussée évolutive de cirrhose).



Nous réserverons 3 autres cas où l'administration du 11 070 RP a été faite aux mêmes doses que dans les observations précédentes (1961) : observations n^{os} 19, 20 et 29.

Nous ne les écarterons pas définitivement, car nous y reviendrons ultérieurement.

Il reste 25 cas sur lesquels :

— Résultats	++++	0
— Résultats	+++	9, soit 36 %
— Résultats	++	9, soit 36 %
— Résultats	+	4, soit 16 %
— Résultats	0	3, soit 12 %

soit, au total, 72 % de résultats favorables. Il est à noter que nous obtenons dans ce lot d'observations aucun résultat à + + + +, le seul obtenu l'ayant été à des posologies plus élevées.

Nous pouvons différencier dans ces 25 cas, deux lots :

- A) Ceux dont l'administration a été la suivante : 800 mg le premier jour, 200 mg les jours suivants.
- B) Et ceux dont la posologie a été plus faible encore, soit : 500 mg le premier jour, 250 mg les jours suivants ; soit 400 mg par jour, soit même 200 mg par jour.

Dans le groupe A, nous avons 15 observations, avec 12 observations positives, soit 80 % de bons résultats ; et dans le groupe B, 10 observations, dont 3 négatives, soit seulement 67 % de résultats favorables.

Nous voyons déjà apparaître, dans ce lot d'observations, un abaissement de l'efficacité du 11 070 RP avec *une diminution de la posologie d'attaque : premier jour.*

La posologie d'entretien étant égale ou même supérieure dans le groupe B.

La dose starter semble, pour le 11 070 RP, avoir une grande importance. Ceci pourrait s'expliquer par une importante accumulation et par une élimination rénale très lente.

RESULTATS THERAPEUTIQUES DU 11 070 RP

A) Dans les affections broncho-pulmonaires

1) BRONCHITES AIGUES DIFFUSES : 12 cas

Dix résultats positifs, soit 83 % de résultats favorables.

Dans 4 observations, l'amélioration clinique et la stérilisation des crachats sont les signes majeurs de l'action du 11 070 RP.

Dans l'observation n° 11, l'action du sulfamide-retard est incomplète avec persistance de pneumocoques dans les crachats.

Dans deux autres cas, le 11 070 RP est utilisé comme couverture d'une corticothérapie nécessaire (obs. n°s 12 et 13).

Deux cas sont considérés comme des échecs.

Dans l'observation n° 5, la légère amélioration clinique marquée par la diminution de la courbe de l'expectoration ne sera que transitoire, la rechute survenant au huitième jour du traitement par le sulfamide-retard.

Dans l'observation n° 6, exitus au septième jour par hémiplegie sans grosse amélioration clinique auparavant.

2) PNEUMOPATHIE AIGUE : 1 cas

Assez bon résultat du 11 070 RP dans 1 cas de pneumopathie aiguë focalisée.

3) Dans l'observation n° 14, il est noté en commentaire : « Observation discutable en l'absence de diagnostic précis (*virose*?). On ne peut que se borner à constater la coïncidence entre l'administration du 11 070 RP et la défervescence très rapide. »

B) Dans les infections urinaires

Nous avons, dans nos observations, 9 cas d'infections urinaires traitées par le sulfamide-retard. Sur ces 9 cas, nous comptons 4 échecs.

1) INFECTIONS A COLIBACILLES : 4 cas

Deux succès : dans les observations n°s 15 et 16, la guérison clinique et bactériologique est assez rapide.

Par contre, dans l'observation n° 17, l'échec du 11 070 RP est confirmé par l'excellent résultat obtenu ensuite par la Colimycine-Pénicilline à 1.200 000 unités, alors que la Transcylcline I.V. matin et soir avait échoué.

De même, dans l'observation n° 18, dix-neuf jours de traitement au sulfamide-retard ne donnaient qu'une légère amélioration des signes subjectifs, alors que la guérison clinique et bactériologique était obtenue par l'Ampicilline, à raison de 1,50 g par jour pendant sept jours.

2) INFECTION URINAIRE A PYOCYANIQUE : 1 cas

Observation n° 19 : infection urinaire à pyocyanique au cours d'une poussée de prostatite. Le 11 070 RP, à des doses supérieures à celles employées dans ce lot d'observations, agit remarquablement étant donné l'échec précédent des antibiotiques majeurs et le caractère résistant et rebelle habituel du pyocyanique.

3) INFECTION URINAIRE A PROTÉUS : 1 cas

Observation n° 20 : échec partiel du sulfamide-retard : un érythème bénin survenant au quatorzième jour du traitement, alors qu'il est noté dans l'observation : résultat partiel en ce qui concerne les signes subjectifs de la cystite, mais nul sur la cytotbactériologie urinaire et sur la courbe thermique.

4) INFECTIONS URINAIRES SANS GERME INDIVIDUALISÉ : 2 cas

Un résultat positif : *observation n° 22*. Il s'agissait d'une infection urinaire dont l'origine était probablement vaginale.

Un échec : *observation n° 21*, la défervescence thermique se faisant bien après l'arrêt du traitement.

C) Dans les affections de la sphère O.R.L. : 2 cas

Résultat médiocre dans l'*observation n° 23*. Il s'agissait d'une otite externe gauche chez un éthylique. La fièvre a décroché assez difficilement ; il faut dire qu'elle existait depuis un mois déjà.

Bon résultat du sulfamide-retard dans un cas de rhino-pharyngite avec amygdalite cryptique : *observation n° 24*.

D) Dans une infection vésiculaire : 1 cas

Résultat excellent, étant donné la résistance connue des cholestites au traitement médical.

E) Dans les infections cutanées à pyogènes : 2 cas

Dans l'*observation n° 26*, il s'agit de la surinfection d'un mal perforant chez un diabétique. La stérilisation se fait assez rapidement, étant donné le spectre assez large du 11 070 RP ; on peut trouver là une assez bonne indication de ce sulfamide en cures discontinues.

Stérilisation d'une surinfection d'ulcères variqueux : *observation n° 27*.

F) Dans les infections diverses : 3 cas

Deux bons résultats :

a) Régularisation thermique d'une poussée de sigmoïdite diverticulaire. Résultat valorisé par l'échec précédent des antibiotiques majeurs : Coli-Péni, puis Transcylone.

b) Chez un malade présentant une pyrexie à 38°5 dont l'étiologie n'a pu être précisée (présence de streptocoque hémolytique sur une hémoculture).

On note dans cette observation le rôle très net du 11 070 RP sur la courbe thermique avec négativation de l'hémoculture.

Enfin, dans l'*observation n° 30*, le résultat thérapeutique n'a pu être apprécié. Nous avons conservé cette observation pour l'étude de la tolérance du sulfamide-retard.

TOLERANCE

Dans ce lot d'observations, nous nous sommes moins penchés sur l'étude de la tolérance que lors de la première expérimentation.

Etant donné la bonne tolérance générale du 11 070 RP en 1961, nous avons pensé que le 11 070 RP, administré à des doses plus faibles, serait *a fortiori* excellemment supporté.

Dans les 30 observations, on ne note qu'une seule fois l'obligation d'arrêt du traitement : *observation n° 20* (il s'agissait de l'apparition d'un érythème prurigineux au quatorzième jour, qui disparaîtra d'ailleurs au troisième jour de l'arrêt de toute thérapeutique).

Par contre, le 11 070 RP a été prescrit :

Dans 5 cas : chez des éthyliques connus.

Dans l'*observation n° 1* : il s'agit d'un éthylique majeur, en poussée d'hépatite, confirmée par l'élévation des S.G.O.T. à 102 U et des tests hépatiques positifs. Malgré la prescription du 11 070 RP pendant dix-huit jours consécutifs, la tolérance du produit a été excellente.

Dans les *observations n°s 9, 23, 29 et 30*, le sulfamide-retard a été administré à des éthyliques en poussée d'hépatite et en pré-délirium sans gêner en rien une évolution favorable.

La bonne tolérance digestive du produit est confirmée dans les *observations n°s 3, 11, 16, 28 et 30*, le sulfamide-retard étant administré chez des malades porteurs : d'une gastrite, d'un ulcère de la petite courbure radiologiquement confirmé ou bien d'une hernie hiatale, comme dans l'*observation n° 16*, avec achylie gastrique ayant entraîné une anémie hypochrome.

Dans l'*observation n° 28*, il est noté : la toxicité est nulle tant au point de vue digestif, malgré de nombreux diverticules sigmoïdiens (arrêt des vomissements) qu'au point de vue hématologique (réparation d'une petite anémie).

Dans toutes ces observations, la tolérance du produit a été parfaite.

Le produit étudié s'est révélé d'une fort bonne tolérance dans toutes les autres observations, tant du point de vue digestif, hépatique, cutané qu'au point de vue hématologique ou rénal.

Dans l'*observation n° 21*, une albuminurie importante disparaît malgré la poursuite du traitement au 11 070 RP, ce qui confirme sa parfaite tolérance démontrée lors de notre première expérimentation.

Données signalétiques	Diagnostic	Posologie journalière Durée du traitement	Résultats thérapeutiques	Effets secondaires	Observations
1 - M. VAL... 57 ans	Poussée de bronchorrhée chez un bronchitique chronique	800 mg x 1er jour 200 mg x 17 jours	+++	Nuls	Expectoration nulle au 15e jour du traitement
2 - M. COM... 66 ans	Infection bronchique chez un bronchitique chronique	800 mg x 1er jour 200 mg x 10 jours	++	Nuls	
3 - M. AUB... 59 ans	Poussées de bronchorrhée chez un bronchitique chronique	400 mg x 8 jours	++	Nuls	Tarissement de l'expectoration
4 - M. LAM... 50 ans	Episode bronchique	400 mg x 12 jours	++	Nuls	
5 - M. GON... 72 ans	Poussée de bronchorrhée chez un scléro-emphysémateux	200 mg x 13 jours	+	Nuls	Diminution passagère de l'expectoration Rechute au 8e jour
6 - M. MAR... 68 ans	Bronchorrhée très importante chez un hémiplegique	800 mg x 2 jours 400 mg x 2 jours 200 mg x 3 jours	+	Nuls	Déferrescence incomplète. Exitus par hémiplegie au 7e jour
7 - M. MER... 57 ans	Infection bronchique à pneumocoques	800 mg x 1er jour 200 mg x 15 jours	++	Nuls	

10- Mme BOV... 47 ans	poussée d'hépatite Bronchite à pneumocoques	400 mg x 3 jours 200 mg x 10 jours	+++	Nuls	I'examen bactériolo- gique des crachats est négatif au 10e jour
11- M. SER... 63 ans	Infection pulmonaire à pneumocoques	500 mg x 3 jours 250 mg x 8 jours	++	Nuls	Nette amélioration clinique. Persistance des pneumocoques
12- M. CHA... 60 ans	Surinfection bronchique à pneumocoques chez un asthmatique ancien	500 mg x 2 jours 250 mg x 4 jours	+++	Nuls	Infection maîtrisée par le 11.070 RP malgré un traitement associé par les corticoïdes
13- Mme SIM... 68 ans	Asthme humide surinfecté	800 mg x 1 jour 200 mg x 11 jours	++	Nuls	Couverture anti- infectieuse d'un traitement par les corticoïdes
14- M. AYA... 50 ans	Episode fébrile d'allure grippale	500 mg x 3 jours 250 mg x 11 jours	?	Nuls	Absence de diagnostic précis. Coïncidence entre, administration du 11.070 RP et défervescence très rapide
15- M. COL... 52 ans	Troubles urinaux avec hyperthermie à 40°	500 mg x 2 jours 250 mg x 11 jours	+++	Nuls	Disparition à l'examen cytobactériologique du pus et du colibacille au 9e jour

Données signalétiques	Diagnostic	Posologie journalière Durée du traitement	Résultats thérapeutiques	Effets secondaires	Observations
16- M. CHO... 76 ans	Infection urinaire à colibacille	800 mg x 1er jour 200 mg x 15 jours	+++	Nuls	Normalisation clinique et cyto- bactériologique rapides
17- M. COU... 67 ans	Infection urinaire associée à la surinfection d'une gigantesque escarre	500 mg x 1er jour 250 mg x 9 jours	0	Nuls	A noter l'échec précédent de la Transcylcline mais bon résultat de Colli-Péni.
18- M ^{me} PER.. 75 ans	Cystite chez une diabétique	800 mg x 1er jour 200 mg x 10 jours 400 mg x 8 jours	0	Nuls	Echec certain du 11.070 RP sur ce cas de cystite à colibacille confirmé par l'excellent résultat de l'Ampi- cilline
19- M. SOU... 59 ans	Infection urinaire à pyocyanique au cours d'une poussée de prostatite	1 g x 1er jour 500 mg x 13 jours 250 mg x 7 jours	+++	Nuls	Remarquable résultat du 11.070 RP après échec des anti- biotiques, étant donné surtout, le caractère résistant du pyo- cyanique
20- M ^{lle} COU.. 41 ans	Cystite à proteus sans lien avec une pleurésie séro- fibrineuse	1 g x 1er jour 500 mg x 5 jours 250 mg x 8 jours	+	Erythème bénin au 14e jour	Résultat partiel Cliniquement : nul Bactériologiquement : intolérance cutanée
21- M ^{me} VUS... 59 ans	Cystite à minima	500 mg x 1er jour 250 mg x 8 jours	+	Nuls	La défervescence se fait bien après

28 ans	au long cours, d'origine vaginale	200 mg x 14 jours			
23- M. DES... 47 ans	Otite externe gauche	800 mg x 1er jour 200 mg x 17 jours	+	Nuls	Décrochement thermique lent chez un éthylisme avéré
24- M. BEZ... 24 ans	Rhinopharyngite avec amygdalites cryptiques	500 mg x 2 jours 250 mg x 13 jours	+++	Nuls	
25- Mme BAR... 37 ans	Cholécystite	800 mg x 1er jour 400 mg x 14 jours	+++	Nuls	Résultat excellent étant donné la résistance des cholécystites au traitement médical
26- M. BOY... 64 ans	Surinfection d'un mal perforant	800 mg x 1er jour 200 mg x 7 jours	+++	Nuls	Stérilisation par le 11.070 RP d'un mal perforant
27- M. RIG... 69 ans	Infection d'ulcères variqueux	800 mg x 1er jour 200 mg x 16 jours	++	Nuls	Régulation de la courbe thermique. Effet nul sur les ulcérations variqueuses
28- M. LUD... 71 ans	Poussée de sigmoïdite diverticulaire	800 mg x 1er jour 200 mg x 6 jours	++	Nuls	Rechute thermique lors de l'arrêt du traitement
29- M. ENJ... 58 ans	Fièvre d'origine inexpliquée. Terrain de précirrhose Insuffisance aortique Streptocoques en hémoculture	1 g x 1er jour 500 mg x 4 jours 250 mg x 3 jours	++	Nuls	Rôle très net du 11.070 RP sur la courbe thermique avec négativation de l'hémoculture
30- M. MIG... 53 ans	Hématémèse chez un éthylisme connu	800 mg x 2 jours 200 mg x 10 jours	?	Nuls	Observation intéressante pour la bonne tolérance du sulfamide sur un mauvais terrain

• **OBS. N° 1 : M. Val..., cinquante-sept ans**

Bronchitique chronique avec épisode évolutif chaque hiver ; éthylique majeur par ailleurs, avec poussée d'hépatite et ictère lors de son hospitalisation.

A l'entrée, toux grasse, expectoration abondante et très purulente.

Température à 38°5.

A l'auscultation pulmonaire : ronchus +++, surtout au niveau du champ pulmonaire droit avec quelques sibilants.

Examen des crachats au laboratoire : flore très abondante et variée avec prédominance de pneumocoques et de bacilles de Pfeiffer.

Hémogramme : pas de leucocytose anormale, petite anémie, V.S. : 40 mm/h.

Tests hépatiques : ++.

Élévation des S.G.O.T. à 102 U.

Radio pulmonaire : images de bronchites avec surcharge hilare bilatérale et accentuation de la trame entre les hiles et diaphragme.

Traitement :

11 070 RP : 800 mg le premier jour ; 200 mg les dix-sept jours suivants.

Résultats :

Dès le deuxième jour, chute de la courbe thermique à 37°5.

Huit jours après : diminution de l'expectoration qui a perdu son caractère purulent ; flore très pauvre dans les crachats.

La température reste cependant autour de 37°5-37°8 le soir, et 37° le matin. Ceci étant dû sans doute à la poussée hépato-dégénérative comme le traduit l'élévation des transaminases.

Au bout de quinze jours de traitement, l'expectoration est absolument nulle.

Conclusion : Résultat : +++. A noter la tolérance, malgré l'état hépatique très altéré.

• **OBS. N° 12 : M. Cha..., soixante ans**

Asthme ancien, avec surinfection bronchique à pneumocoque.

Malade de soixante ans, asthmatique ancien, hospitalisé pour dyspnée et hyperthermie résistante à la thérapeutique habituelle.

A l'entrée : dyspnée permanente avec toux grasse ramenant une expectoration purulente abondante. La température est à 38°. Pouls régulier à 90. T.A. à 15-8. Gros râles diffus dans les deux champs pulmonaires.

Analyse des crachats : *pneumocoques en abondance.*

Radio pulmonaire : opacités hilaires +++ sans image parenchymateuse associée.

Bilan biologique :

— Hyperleucocytose à 14.000 sans polynucléose.

— Urée : 0,38.

— Glycémie : 0,92.

— Cholestérol : 1,22.

— Tests hépatiques négatifs.

Devant cette surinfection bronchique d'un asthme ancien avec pneumocoques dans les crachats, on donne le 11 070 RP 500 mg par jour pendant deux jours, puis 250 mg pendant les dix-sept jours suivants.

Corticothérapie sous forme de Solumédrol 40 mg, puis de Médrol 20 mg, suivi de Cortancyl 20 mg.

Résultat spectaculaire : dès le lendemain, grosse amélioration de la dyspnée, due au corticoïde.

Une semaine après : diminution très importante de l'expectoration avec disparition de son caractère purulent. L'examen des crachats à ce stade montre une flore pauvre, avec quelques pneumocoques.

Quinze jours après le début du traitement : disparition totale de toute expectoration ; auscultation pulmonaire : R.A.S.

Commentaires : Asthme surinfecté avec pneumocoque ++ dans les crachats très purulents. Malgré la corticothérapie favorisant l'infection broncho-pulmonaire, celle-ci a été parfaitement maîtrisée par de faibles doses de 11 070 RP.

Compte tenu de la fréquence de tels états pathologiques, la sulfamidothérapie nous paraît trouver là un terrain d'application de choix.

Résultat : +++.

• OBS. N° 15 : M. Col..., cinquante-deux ans

Malade de cinquante-deux ans, hospitalisé pour hyperthermie à 40° avec troubles urinaires d'apparition récente.

Notons, dans les jours précédant la fièvre, des troubles urinaires peu intenses, avec dysurie, lenteur des mictions. Pas de brûlures nettes ni d'hématuries.

A l'entrée : température évoluant entre 39° et 40°. Urines troubles, pas de brûlures à la miction.

Pouls régulier dissocié de la fièvre : 70.

T.A. à 16-10 (auparavant à 20 max.). Auscultation cardiaque négative.

Fond de l'œil : signes banaux d'athérosclérose.

Examen génito-urinaire : négatif. Fosses lombaires libres et indolentes. Pas d'adénome nettement perçu. Urographie normale.

Numération et formule : pas d'hyperleucocytose ; V.S. peu accélérée à 18 mm la première heure.

Cytobactériologie urinaire + débit-minute : du pus et du colibacille.

Antibiogramme du germe : sensibilité aux Tétracyclines, à la Streptomycine, Kanamycine, Colimycine, Tifomycine, Furadoïne, Négram.

Traitement :

11 070 RP : 500 mg par jour pendant deux jours ; 250 mg par jour les jours suivants.

Résultats :

Au troisième jour, normalisation de la courbe thermique, clarification des urines.

Au cinquième jour, la courbe thermique se maintient à 37°. Nouvel examen cyto-bactériologique des urines : pus et colibacille.

Au neuvième jour, guérison complète avec température normale, urines claires.

Cytobactériologie urinaire : absence de germe ; débit-minute : normal.

Conclusion : Résultat : +++.

• **OBS. N° 17 : M. Cou..., soixante-sept ans**

Paraplégie des membres inférieurs d'étiologie difficile à élucider, bien qu'un processus dégénératif médullaire semble le plus acceptable (origine vasculaire probable).

Hospitalisé le 22 juin 1966 : gigantesque escarre en forme de cratère intéressant les deux fesses ; fièvre irrégulière (37° le matin, 39° le soir), expliquée par l'infection de cette escarre ; infection urinaire avec présence de pus dans les urines, consécutive aux troubles sphinctériens (adénome prostatique plus paraplégie) avec stase.

Cytobactériologie le 25 juin : pus et colibacilles.

Traitement :

— 22 juin : Transcycline I.V. matin et soir.

— 28 juin : relais par Kelfzine (11 070 RP) jusqu'au 6 juillet, 500 mg le premier jour, 250 mg les jours suivants.

Evolution :

L'hyperthermie n'est pas influencée, avec des clochers en fin d'après-midi à 39°.

A partir du 6 juillet, arrêt du 11 070 RP.

On prescrit : Coli-Péni : 2 piqûres I.M. par jour pendant huit jours.

Température à 37° à partir du 13 juillet, après sept jours de traitement à la Colimycine-Pénicilline.

Le 16 juillet, nouveau pic thermique à 39°. La cyto-bactériologie est négative ; absence de pus et de germes ; persistance d'un décalage thermique jusqu'au 22 juillet, où une reprise de la Transcycline I.V. matin et soir normalise la courbe thermique dès le 24 juillet.

Commentaires :

Echec du 11 070 RP sur une infection urinaire associée à la surinfection d'une gigantesque escarre des deux fesses.

La Transcycline, au début, n'a pas donné de meilleur résultat.

Il semble, quand même, que l'action efficace de la Colimycine-Pénicilline à long terme soit due, en partie, à la sensibilisation précédente des germes aux autres antibiotiques et au sulfamide-retard (11 070 RP) prescrits.

Tolérance :

Bonne à tous points de vue.

Numération-formule à l'entrée :

— Hb :	8
— P.N. :	67
— L. :	22
— H. :	2.450.000
— E. :	3
— Mono. :	6
— L. :	14.400
— B. :	1
— Myélo. :	1

Numération-formule à son départ du Service :

— Hb :	14
— P.N. :	55
— L. :	40
— H. :	4.000.000
— P.E. :	1
— M. :	4
— L. :	8.400

Résultat : 0, mais, probablement doses trop faibles (en particulier dose de charge du premier jours insuffisante).

Dans ce cas grave, une posologie nettement plus forte eût été nécessaire.

• **OBS. N° 18 :** Mme Per..., soixante-quinze ans

Diabétique ancienne présentant des crises d'angor d'effort avec ébauche de lésions sous-endocardique à l'électrocardiogramme.

Au cours de son hospitalisation, cette malade a présenté une poussée de cystite avec température à 37°8 et pyurie.

Bactériologie urinaire : présence à l'examen direct d'un germe Gram négatif que la culture identifiera comme étant un colibacille.

Antibiogramme du germe : sensibilité à tous les antibiotiques testés.

Traitement :

11 070 RP : 800 mg le premier jour ; 200 mg les dix jours suivants ; 400 mg pendant huit autres jours.

Evolution :

Dix jours après le début du traitement au 11 070 RP : température à 37°8 ; amélioration clinique incomplète ; le colibacille est toujours présent dans les urines avec pyurie.

On double la dose journalière du 11 070 RP.

Au dix-neuvième jour : température à 37°6 ; pas d'amélioration clinique.

Nouveau contrôle urinaire : même résultat (pus et colibacille).

Arrêt du 11 070 RP qui est alors remplacé par l'Ampicilline : 1,50 g par jour pendant sept jours.

Dès le deuxième jour de cette médication : normalisation de la courbe thermique qui était restée décalée pendant les vingt premiers jours ; l'effet de l'Ampicilline étant confirmé huit jours après par la négativation cytotabériologique d'un prélèvement urinaire qui se maintiendra malgré une petite rechute thermique.

Commentaire : Echec certain du 11 070 RP sur ce cas de cystite à colibacille confirmé par l'excellent résultat de l'Ampicilline.

• **OBS. N° 19 : M. Sou..., cinquante-neuf ans**

Infection urinaire à pyocyanique au cours d'une poussée de prostatisme avec rétention aiguë d'urine.

Histoire de la maladie :

Malade de cinquante-neuf ans hospitalisé pour névralgies du trijumeau gauche ; section rétro-gassérienne en 1964 : échec. Bon succès du Têgrétol avec épuisement secondaire ; dans le Service, l'augmentation de la posologie de ce médicament a permis de contrôler complètement les crises.

Au cours de son hospitalisation, poussée de prostatisme avec rétention d'urine nécessitant la mise en place d'une sonde à demeure. Apparition rapide d'infection urinaire avec température à 40°, pyurie à pyocyanique à l'examen direct, mais aussi présence de pyocyanique à l'hémoculture.

Antibiogramme du germe : sensibilité à la Colistine (Colimycine) et à l'hydroquinoléine ; résistance aux autres antibiotiques (sensibilité aux sulfamides non testée).

Traitement :

Traitement entrepris d'urgence avant résultat de laboratoire et antibiogramme étant donné l'hyperthermie : une injection I.V. matin et soir de Transcylcline pendant trois jours.

Aucune amélioration : état clinique identique et température oscillant entre 38° le matin et 40° le soir.

Prescription comme seul traitement :

11 070 RP : 1 g le premier jour ; 500 mg les treize jours suivants ; 250 mg pendant sept autres jours.

Résultats :

Au quatrième jour du traitement au 11 070 RP : normalisation de la courbe thermique ; grosse amélioration clinique et clarification des urines.

Malgré cela, au onzième jour, le pyocyanique est toujours présent dans les urines, avec pyurie.

Nouveau contrôle urinaire dix jours plus tard : mêmes résultats (pus et pyocyanique), tout ceci en discordance avec l'apyrexie absolue et l'absence de tout trouble fonctionnel urinaire.

Devant la persistance du pyocyanique à l'examen direct, on remplace le 11 070 RP par Nibiol, 6 comprimés par jour, et Colimycine, 2 I.M. par jour, tout en envoyant, *avant le changement de thérapeutique*, au laboratoire, un prélèvement d'urine.

Cette dernière analyse d'urine revient, pour la première fois, totalement négative : pas de pus, pas de germe (*résultat attribuable exclusivement* au 11 070 RP). La cure de Colimycine + Nibiol maintient le bon résultat déjà obtenu avec le 11 070 RP.

Commentaires : Remarquable résultat du 11 070 RP en raison du caractère résistant et rebelle habituel du pyocyanique et l'échec relatif d'autres antibiotiques.

Très bonne tolérance au cours des vingt et un jours de traitement.

Résultats : + + + + +.

• **OBS. N° 20 :** Mlle Cou..., quarante et un ans

Hospitalisée pour pleurésie séro-fibrineuse droite d'étiologie bacillaire, B.K. jamais trouvé, même en culture, mais une biopsie de Daniels a apporté la confirmation.

Cette malade a présenté, lors de son hospitalisation, un épisode de cystite sans lieu avec la pleurésie séro-fibrineuse.

Fébricule à 38°.

Cytobactériologie urinaire : pus, *Proteus mirabilis* à l'examen direct. Antibio-gramme du germe : sensibilité au Chloramphénicol, à l'Ampicilline et à la Streptomycine ; résistance aux autres antibiotiques.

Traitement :

11 070 RP : 1 g le premier jour ; 500 mg pendant cinq jours ; 250 mg les jours suivants.

Evolution :

Légère amélioration clinique dès le troisième jour avec disparition de la pollakiurie et des brûlures à la miction, mais l'hyperthermie persiste à 38°4 et, à l'examen cytbactériologique du dixième jour, on retrouve encore du pus avec, cette fois du colibacille.

Le quatorzième jour, apparition d'un érythème prurigineux modéré nous astreignant à interrompre le 11 070 RP.

Récession complète de cet érythème, sans thérapeutique, au troisième jour.

Conclusion : Résultat partiel en ce qui concerne les signes subjectifs de la cystite, mais nul sur la cyto bactériologie urinaire et sur la courbe thermique — malgré la prolongation du traitement pendant quatorze jours.

Mais cette observation est intéressante par la notion d'intolérance cutanée que BERGFORS avait notée également dans ses travaux sur le 11 070 RP, mais avec une fréquence minime (1 cas sur 150).

Dans ce cas de BERGFORS comme dans le nôtre : bénignité extrême de l'érythème.

• **OBS. N° 26 :** M. Boy..., soixante-quatre ans

Gangrène par artériolite distale probable chez un diabétique. Ulcérations torpides purulentes sur la face plantaire du pied droit avec légère fébricule à 37°6-37°8, mais pied chaud et encore bien irrigué avec perception des pouls pédieux et tibiaux postérieurs à la cheville.

Prélèvement bactérien au niveau des ulcérations : pas de staphylocoque doré ; présence d'un bacille coliforme très sensible à, à peu près, tous les antibiotiques.

Traitement :

11 070 RP : 800 mg le premier jour ; 200 mg les sept jours suivants.

Résultats :

Normalisation de la température au troisième jour ; stérilité bactérienne d'un deuxième prélèvement au niveau des ulcérations au quatorzième jour (pas de germe à l'examen direct ni en culture).

Début de cicatrisation (mais traitement adjuvant local et général à visée cicatrisante).

Commentaire : Stérilisation d'un mal perforant.

Etant donné le spectre assez large du 11 070 RP, on peut trouver là une assez bonne indication de ce sulfamide en cures discontinues.

Résultat : +++.

• **OBS. N° 28 :** M. Lud..., soixante et onze ans

Fièvre au cours d'une poussée de sigmoïdite diverticulaire.

Entre dans le Service le 17 août 1966.

Aggravation de l'état général.

Fébricule persistant à 38° depuis quinze jours.

Troubles intestinaux : ténésme, faux-besoins, présence de sang dans les selles, quelques vomissements.

Ce malade a reçu, avant son entrée, des cures importantes d'antibiotiques sans grand résultat.

A la palpation : douleur de la fosse iliaque gauche.

La T.R. et la rectoscopie : diverticules toujours très importants au niveau du sigmoïde sans lésion organique associée.

Traitement :

11 070 RP : 800 mg le premier jour ; 200 mg les six jours suivants.

Traitements associés : Nicobion, 500 mg, 2 c/jour ; Lysozyme I.M., 1 injection matin et soir ; Docelan-Durabolin I.M., 1 jour sur deux ; vitamine C, 500 mg, 2 c/jour.

Evolution :

Résultat dès le quatrième jour du traitement ; normalisation de la courbe thermique.

Disparition des vomissements.

Selles redevenues normales.

Sixième jour : arrêt du 11 070 RP, alors que la température est normale depuis deux jours.

Septième jour : température à 39°2 le soir avec maintien d'une surélévation de la courbe thermique à 37°8, malgré la poursuite des injections de Lysozyme et des vitamines.

Résultats :

Excellent résultat du 11 070 RP (200 mg par jour) sur la courbe thermique et les signes cliniques sur une poussée de sigmoïdite diverticulaire ; rechute thermique lors de l'arrêt du traitement, ce qui démontre que les injections de Lysozyme n'étaient pas responsables de l'amélioration constatée, car elles ont été poursuivies.

Commentaires :

Résultat valorisé par l'échec précédent d'antibiotiques majeurs Coli-Péni, puis Transcycline. Le malade sort, bien amélioré, mais petite subfébrilité à 37°5.

Toxicité :

La toxicité est nulle, tant au point de vue digestif — malgré la présence de nombreux diverticules sigmoïdiens.

Arrêt des vomissements.

Au point de vue hématologique, réparation d'une petite anémie :

— 3.550.000 hématies avec 9.300 leucocytes à l'entrée ;

— 4.350.000 hématies avec 8.500 leucocytes à la sortie.

COMMENTAIRES

De notre double expérimentation, 1961 et 1966, du 11 070 RP, il nous semble intéressant de tirer les conclusions suivantes :

Ce sulfamide-retard présentait les propriétés pharmacologiques suivantes :

1° Un spectre d'activité bactériostatique *très étendu et précieux*, allant des Gram + aux Gram —.

2° Une diffusion tissulaire rapide et importante due au fait que la concentration maximale dans le sang de la fraction libre est atteinte à la première heure et que cette même fraction libre est très importante (la plus importante des sulfamides-retard), sa non-combinaison avec les protéines permettant à la molécule libre de diffuser à travers la paroi capillaire.

3° Un temps de demi-élimination de soixante-cinq heures (le plus long des sulfamides actuellement commercialisés) permettant le maintien d'une sulfamidémie efficace.

4° Une toxicité deux à trois fois plus faible que celle des autres sulfamides.

L'ensemble des qualités de ce produit n'a pas échappé à l'étranger où il a fait l'objet de nombreux travaux italiens, allemands et anglo-saxons.

Notre propre travail corrobore les publications antérieures de KRÜGER-THIEMER, BERGFORS, POTSCH et TEIXEIRA, etc.

En 1961 comme en 1966, l'amélioration recherchée chez nos malades par l'administration du 11 070 RP a été obtenue dans un grand nombre de cas : 82 % la première fois, 72 % la deuxième.

Etant donné les observations dont nous disposons et les conclusions particulières que nous avons pu en tirer, il semble que le 11 070 RP soit indiqué dans les affections de gravité moyenne et, surtout, dans les bronchorrhées intarissables chez des malades pulmonaires chroniques.

L'administration du sulfamide-retard entraîne un assèchement bronchique qui mérite d'être mentionné.

Dans les infections urinaires, qu'elles soient aiguës ou chroniques, la cure discontinue est recommandée dans le second cas.

Dans les infections cutanées à pyogènes, étant donné son large spectre d'action, le sulfamide est recommandé.

Classiquement, la sulfamidothérapie était proscrite du traitement des dermatoses infectées en raison de la gravité du trop célèbre syndrome de Lyell (dermite bulleuse généralisée), excessivement rare mais malheureusement assez souvent mortelle. Il serait injustifié de se priver de l'efficacité que les sulfamides peuvent apporter à la lutte antibactérienne par crainte de cet accident. Penserait-on à rejeter l'emploi de la Pénicilline devant la menace — combien rare — des grands accidents anaphylactiques suraigus qui déterminent un état de choc grave, parfois mortel. Dans les traitements par les corticoïdes, le 11 070 RP peut servir, dans certains cas, comme couverture anti-infectieuse.

Le sulfamide-retard est particulièrement précieux dans les cas chroniques nécessitant un traitement anti-infectieux répété, comme médicament-relais après une administration courte d'antibiotiques majeurs.

La sulfamidothérapie permet d'éviter l'antibiothérapie prolongée et ses ennuis si fréquents, surtout chez le vieillard : anorexie tenace, état saburral des voies digestives supérieures, diarrhées rebelles, infections mycosiques à *Candida albicans* limitées le plus souvent à la cavité bucco-pharyngée (stomatite ou glossite), mais aussi aux autres muqueuses digestives ou génitales, parfois même graves mycoses généralisées.

Les deux séries d'observations ont été faites à cinq années d'intervalle, à des doses différentes.

En 1966, la posologie était plus faible qu'en 1961.

Il est certain que la première expérimentation (1961) accusait un meilleur résultat global, puisque nous avons obtenu 82 % de bons résultats ; de plus, l'action du 11 070 RP semblait plus nette sur l'ensemble : 20 % des résultats étaient excellents à + + + +, alors que le seul résultat identique dans le lot de 1966 l'a été avec une posologie semblable à celle de 1961.

Cette moindre efficacité du produit à des doses légèrement inférieures avait déjà été remarquée par N. POTSH et E. TEIXEIRA en 1965, qui avaient fait une étude comparée, parallèlement sur deux groupes de 50 enfants :

- le premier groupe recevant une dose de charge de 32 mg/kg et une dose d'entretien de 8 mg/kg ;
- alors que le deuxième groupe ne recevait que 8 mg/kg de dose initiale et 2,5 mg/kg de dose d'entretien.

Les résultats, bons dans les deux cas, furent supérieurs dans le premier groupe : 88 % contre 78 % dans le deuxième groupe.

Expérimentalement, des doses d'entretien de 200 mg, comme celles prescrites en 1966, maintiendraient des sulfamidémies largement supérieures à celles nécessaires pour être efficaces.

Mais nous avons déjà remarqué qu'à des doses d'entretien supérieures, les résultats étaient moins bons si la dose de charge était inférieure. Ceci avait été montré par C. CICERI, C. GRASSI et R. RIMOLDI dans leurs recherches clinico-expérimentales de 1961.

Le taux plasmatique libre du 11 070 RP était sensiblement le même, au cinquième jour, chez un sujet ayant reçu 1 g de sulfamide-retard par jour, comparativement au taux plasmatique chez un sujet à qui on avait administré 2 g le premier jour et 0,50 g les jours suivants.

Il serait d'ailleurs intéressant d'expérimenter cliniquement une posologie, par exemple, de 2 g tous les quatre ou cinq jours ; la sulfamidémie restant, au cinquième jour d'un tel traitement, suffisamment haute.

De toute façon, l'effet du sulfamide-retard étudié est certain, que ce soit à des doses appelées fortes, c'est-à-dire comme en 1961 : 1 g le premier jour, 0,50 g les jours suivants, ou 0,80 g le premier jour, 0,20 g les jours suivants (posologie « faible » comme en 1966).

Son action thérapeutique — réserve faite d'une légère baisse d'activité à posologies faibles — est sensiblement la même à cinq années d'intervalle.

Nous pensons que la dose de charge initiale de 1961, c'est-à-dire 1 g, est souhaitable ; la dose d'entretien pouvant être bien inférieure et estimée à 0,25 g.

Mais il a été prouvé, étant donné la faible toxicité du produit, que de telles doses peuvent être sensiblement augmentées sans inconvénient.

La tolérance du 11 070 RP s'est avérée fort bonne, même à des doses importantes.

Le produit a très souvent été administré sans aucun dommage chez des grands vieillards et des tarés.

Nous relevons dans nos observations 8 sujets de plus de 80 ans, et 22 de plus de 70 ans.

Le 11 070 RP a été bien supporté malgré la particulière sensibilité des grands vieillards aux agressions médicamenteuses.

Le sulfamide-retard a également été prescrit dans 7 cas chez des éthyliques connus, en poussée d'hépatite et en prédélirium ; il a été favorablement supporté.

En 1961, la tolérance avait fait l'objet d'une importante étude, tant au point de vue digestif, cutané, hématologique, rénal, qu'au point de vue hépatique.

En dehors de quelques signes dyspeptiques disparaissant avec la diminution des doses du 11 070 RP, 3 cas d'érythème bénin et une anurie transitoire spontanément régressive ; le produit s'était révélé d'une remarquable innocuité.

CONCLUSION

Le 11 070 RP est un produit d'un intérêt thérapeutique certain ; il est capable, employé isolément, de juguler des infections de gravité moyenne ; son large spectre d'action est une garantie d'efficacité, tout particulièrement dans les infections chroniques des voies respiratoires.

Dans les infections plus sévères, il constitue une médication-relais précieuse des antibiotiques fongiques.

Etant donné la parfaite tolérance, une posologie initiale de charge de 1 g semble être largement suffisante ; la dose d'entretien pouvant être beaucoup plus faible : 0,25 g par exemple ; mais la faible toxicité du produit et son efficacité à des doses moindres permettent une très grande souplesse d'administration.

Vu, Clermont-Ferrand, le 8 février 1967,

Le Président de Thèse,
R. VAURS

Clermont-Ferrand, le 9 février 1967,

Vu et approuvé :

p/ Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et Pharmacie,
l'assesseur, M. COULET

Vu et permis d'imprimer : N° 25/67
Clermont-Ferrand, le 14 juin 1967,

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
E. LAPALUS

BIBLIOGRAPHIE

KELFIZINE

• 1960

ANTON A.H. — The relation between the binding of sulfonamides to albumin and their antibacterial efficacy. *J. Pharmac. Exp.*, 1960, **129**, 282.

CAMERINO B., PALAMIDESSI G. — Derivati della pirazina. Nota II: Sulfonamido-pirazina. *Gazzetta Chim. Ital.*, 1960, **90**, 1815-1820.

• 1961

ALIPRANDI G. — Rilievi clinici sulle possibili applicazioni terapeutiche in otorinolaringoiatria di un nuovo sulfamidico a durata d'azione protratta. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1809-1813.

LO MAURO P. — Primi risultati clinici con un nuovo sulfamidico ad azione prolungata. *Gazzetta Med. Siciliana*, 1961, **6**, (9/10), 183.

MENZIO P. — Efficacia terapeutica di un nuovo sulfamidico (Kelfizina) su alcuni processi flogistici di interesse otorinolaringologico. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1813-1816.

SORRENTINO F. — L'uso di un nuovo sulfamidico a basso dosaggio e ad azione prolungata (I.F.I. 5978) in urologia. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1821-1822.

BERTAZZOLI C., BUGGO A., CICERI C., GHIONE M., TUROLLA E., ZAVAGLIO V. — Un nuovo sulfonamidico: 2-sulfanilamido-3-metossi-pirazina. Studio sperimentale. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1789-1796.

CHIARENZA A. — Prime osservazioni sull'impiego di un nuovo sulfamidico a basso dosaggio (F.I. 5978), in dermo-venereologia. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1816-1817.

BOSCO G., NUZZOLO L. — Azione della 2-sulfanilamido-3-metossipirazina sulla curva di crescita di *Escherichia coli*. *La Clinica Terap.*, 1961, **21 bis**, (3), 169-171.

- CICERI C., GRASSI C., RIMOLDI R. — Ricerche clinico-sperimentali preliminari su di un nuovo sulfonamidico: 2-Sulfanilamido-3-metossi-pirazina. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1800-1808.
- COLOMBO G.P. — Preliminari risultati con la 2-Sulfanilamido-3-metossi-pirazina in una casistica pediatrica. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1808-1809.
- CORDA R., SILVETTI M. — Esperienze cliniche sull'impiego di un nuovo sulfamidico (2-Sulfanilamido-3-metossi-pirazina) nelle infezioni respiratorie dell'età infantile. *Ann. Ital. Pediat.*, 1961, **14**, (5), 582-600.
- PAGANO F. — Sull'impiego di un nuovo sulfamidico nelle infezioni dell'apparato urinario. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1819-1821.
- SANTARATO R. — Un nuovo sulfamidico: la 2-Sulfanilamido-3-metossi-pirazina (sulfapirazinmetossina). *La Clinica Terap.*, 1961, **21**, (2), 82-86.
- MANNO G., PAGLIARI M. — Prime esperienze cliniche su di un nuovo sulfamidico a basso dosaggio. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1822-1823.
- CALIFANO A. — L'attività terapeutica della 2-Sulfanilamido-3-metossi-pirazina in alcune affezioni dermatologiche. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1817-1819.
- CESANA A., VENTURA A. — Rilievi clinici su di un nuovo sulfamidico ad azione ritardata: 2-Sulfanilamido-3-metossi-pirazina. *Minerva Med.*, 1961, **52**, (40), 1796-1800.
- ROCCHIETTA S. — 2-Sulfanilamido-3-metossi-pirazina. Caratteristiche chimiche, fisico-chimiche, biologiche e terapeutiche. *Boll. Chim. Farm.*, 1961, **100**, 279-281.
- KRÜGER-THIEMER E. — Theorie der Wirkungsbakteriostatischer chemotherapeutica. *Ther. Borstel.*, 1961, **5**, 316.

• 1962

- CLINI V., KAUCHTSCHISWILI G., MARS G. — Sulla terapia delle bronchiti croniche senili con sulfapirazinmetossina. *Giorn. Ital. Chemoth.*, 1962, **69**, (4), 359-360.
- TONI de G. — La sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica), e suoi rapporti con la sindrome pluriორიზიאלე di Stevens-Johnson. *Minerva Pediat.*, 1962, **14**, (144), 1202-1217.
- KRÜGER-THIEMER E. — Sulfanilamide und verwandte chemotherapeutica. *Handb. Haut. u. Geschlechtskrank.*, 1962, **5**, 962.
- PREZIOSI P. — Acquisitions pharmacothérapeutiques en 1961. Agents chimiothérapeutiques. *Médecine et Hygiène*, 1962, (531), 3.
- REY M., BAYLET R., CAMAIN R. — Données actuelles sur les mycétomes. A propos de 214 cas africains. *Ann. Dermat. et Syphil.*, 1962, **89**, (5), 511-527.
- MENZIO P. — A new sulfonamide (Kelfizina) in the treatment of certain otorhinolaryngological infections. *Panminerva Med.*, 1962, **4**, 78-80.

• 1963

- PLANCHER A.C., SALVI G. — Interferenza del probenecid sulla farmacocinetica di un sulfamidico ritardo e del suo acetil-derivato. *Ateneo Parmense*, 1963, **34**, (4), 1-7.
- POSTIGLIONE F., D'AVINO M. — Thérapie de l'érysipèle par la 2-Sulfanilamido-3-méthoxy-pyrazine. *II^e Symp. Int. Chimioth.*, Naples; — in *Chemotherapia*, 1963, **6**, (4/5), 267-272.
- WERNER G.H., MARAL R. — Etude expérimentale de l'activité antitrichomateuse d'un nouveau sulfamide: para-aminobenzènesulfamido-2-méthoxy-3-pyrazine (Farmitalia 204/122). *Chemotherapia*, 1963, **6**, (4/5), 259-266.
- GENAZZANI E., PAGNINI G. — Binding capability of various sulfonamides to serums of different animal species. *Amer. J. Vet. Res.*, 1963, **24**, (103), 1212-1216.
- GHIONE M., BERTAZZOLI C., BUOGO A., CHIELI T., ZAVAGLIO V. — Über einige Biologische Eigenschaften der Methyl-Derivate des 2-Sulfanilamido-pyrazins und des 2-Sulfamido-pyrimidins. *Chemotherapia*, 1963, **6**, 344-362.
- GHIONE M., BUOGO A., ZAVAGLIO V. — Azione terapeutica sperimentale di un nuovo sulfamidico 2-p. aminobenzen-sulfonamido-3-metossi-pirazina. *Chemotherapia*, 1963, **6**, (4/5), 243-258.
- BATTESTI M.R., LU-HUYNH-THANH. — Considérations sur le traitement d'une blastomycose sud-américaine chez un lépreux. *Rev. Lyon. Méd.*, 1963, **12**, (18), 1063-1065.
- CECCO L. de. — La 2-sulfanilamido-3-metossi-pirazina nel trattamento di alcune forme flogistiche dell'apparato genitale femminile. *La Clinica Terap.*, 1963, **24**, (6), 543-551.
- LUNVEN Y. — Etude d'un nouveau sulfamide: le 2155 T.H. *Thèse*, Bordeaux, 1963, (169), 65 p.
- TANCREDI R., FINELLI L. — La profilassi della malattia reumatica e l'attività antistreptococcica della sulfanilamido-metossi-pirazina, della penicillina G e della tetraciclina cloridrato. *Acta Med. Ital. Med. Trop. e Subtrop. Gastroent.*, 1963, **18**, (5), 1-20.
- SALVI G., PLANCHER A.C., VALDRE M.V. — Ricerche sperimentali sul meccanismo dell'escrezione renale dei sulfamidici a bassa clearance. *Il Farmaco* (Ed. Sci.), 1963, **18**, (3), 170-183.
- BERLIN H. — The practical evaluation of Kelfizin, a new long-acting sulfonamide. *III^e Congrès Int. Chimioth.*, Stuttgart, 22-27 July 1963, **2**, 1720-1723.
- COLOMBO E. — Esperienze cliniche e di laboratorio con Kelfizina in parodontologia. *Riv. Ital. Stomatol.*, 1963, **18**, (8 bis), 1158-1172.
- KRÜGER-THIEMER E. — Die Auswertung der pharmakokinetischen grundgiehung nach Theorel und Dost bei ein und mehrmaliger Applikation mit programmsteuerten Ziffernrechenautomaten. *III^e Intern. Congr. Chemot.*, Stuttgart, 1963.

• 1964

- BARBERO S., LORENZI L. — Sull'impiego della 2-Sulfanilamido-3-metossi-pirazina nel trattamento delle affezioni gastro-intestinali nell'età infantile. *Minerva Nipiol.*, 1964, **14**, 59-62.
- TRIMIGLIOZZI G., BARBIERI G. — Il trattamento della lebbra e dei suoi reazione con la sulfametossipirazina (Kelfizina). *1^{er} Congrès Int. Soc. Dermatol. Trop.*, Naples, 8-13 juin 1964.
- BACCAREDDA BOY A., BERTAMINO R., FARRIS G. — La Kelfizina nella terapia della lebbra. *1^{er} Congrès Int. Soc. Dermatol. Trop.*, Naples, 8-13 juin 1964.
- CLINI V., MARS G., TANSINI G. — La distribuzione di alcuni antibiotici in soggetti di varia età. *Settimana Med.*, 1964, **52**, (19), 1007-1024.
- HERTING R.L., LOPEZ F., SCHERFLING E., SYLVESTER J.C., WIEGAND R. — Clinical pharmacology of 2-sulfanilamido-3-methoxypyrazine. *Antimicrobial Agents and Chemoth.*, 1964, (4), 554-561.
- WIEGAND R.G., CHUN A.H.C., SCHERFLING E. and coll. — Chemical pharmacology of 2-sulfanilamido-3-methoxypyrazine. *Antimicrobial Agents and Chemoth.*, 1964, (4), 549-553.
- VITI M. — Un nuovo sulfamidico in odontostomatologia. *Minerva Stomatol.*, 1964, **13**, (6), 3-15.
- LACOMME Y. — De l'utilisation en oto-rhino-laryngologie du 2155 T.H., sulfamide à posologie faible et à action prolongée. *Toulouse Méd.*, 1964, (7), 923-930.
- BERLIN H. — Sulfadosering. *Svenska Lakartd.*, 1964, **61**, (24), 1944.
- BERLIN H., KRÜGER-THIEMER E. — Sulfonamidernas proteinbinding. *Nord. Med.*, 1964, **72**, 1358-1362.
- FIORI G.P., MAGLIULO E., DIONISI D. — Osservazioni cliniche sull'impiego della 2-sulfanilamido-3-metossi-pirazina della terapia delle meningiti purulente. *Boll. Soc. Med. i Chirurg.*, (Pavia), 1964, **78**, (3/4), 349-359; — in *Minerva Med.*, 1965, (24).
- SALVI (G.), PLANCHER A.C. — Destino metabolico dei sulfamidici ritardo. *Il Farmaco.*, (Ed. Prat.), 1964, **19**, (2), 75-83.
- CAVINA C., DALLERA P. — Rilievi clinici sull'attività terapeutica di un nuovo sulfamidico in alcune affezioni stomatologiche. *Riv. Pat. Clin.*, 1964, **19**, (12), 841-849.

• 1965

- CICERI C., CHIELI T., BERTAZZOLI C. — Rapporto tra durata della sulfamidemia e alcuni aspetti farmacologici. *Il Farmaco*, (Ed. Prat.), 1965, **20**, (5), 259-265.
- ALONSO A.M. — Tratamento da Lepra pela 2-sulfanilamido-3-metoxi-pirazina (SMPz). *Rev. Brasil. Med.*, 1965, **22**, (5), 313-320.
- FERRARIS G., RUOZI BERRETTA L. — La toxoplasmosi in gravidanza. *Minerva Ginecol.*, 1965, **17**, (15), 745-757.
- MAGRI E., PASE U. — Ricerche sperimentali sulla eliminazione salivare dei sulfamidici a basso dosaggio. *Giorn. Odontostomat.*, 1965, **3**, (1), 1-17.
- MECCOLI V., BORRELLI P.L., CAIRELLA M., GIULIANI A. e coll. — Ricerche sperimentali sulla eliminazione biliare e su alcuni aspetti del metabolismo della 2-sulfanilamido-3-metossipirazina marcata S³⁵. *Gazz. Intern. Med. Chirurg.*, 1965, **70**, (21), 1793-1808.
- BERGFORS P.G. — Niedrig dosiertes Sulfanilamid bei akuten Infektionen der Harnwege. Klinische Untersuchung mit Kelfizina. *Die Med. Welt.*, 1965, (42), 2408-2411.
- STRULLER Th. — Langzeit-Sulfonamide. *Pharmac. Acta Helvetiae*, 1965, **40**, (1), 1-18.
- VIGNOLI L., CEISTAU B., DEFRETIN J.P. — Caractérisation de sulfamides antibactériens récents par formation de dérivés indophénoliques colorés. *Ann. Pharm. Fr.*, 1965, **23**, (12), 715-725.
- BERTAZZOLI C., CHIELI T., GRANDI M. — Absence of tooth malformation in offspring of rats treated with a long-acting sulphonamide. *Experientia*, 1965, **21**, 151.
- KRÜGER-THIEMER E., BUNGER P. — The role of the therapeutic regimen in dosage design. *Chemotherapy*, 1965, **10**, (2), 61-73.
- VOLPI U., BERTONI G. — Sul trattamento intermittente del tracoma con la 2-sulfanilamido-3-metossipirazina. *Ann. Ottal. e Clin. Oculistica*, 1965, **91**, 909-914.

• 1966

- SPRING P. — Die Bindung einiger Sulfanilamide an die Bluteiweibkörper des Menschen. *Arzneim. Forsch.*, 1966, **16**, (3), 346-354.
- TRIMIGLIOZZI G. — Sulphamethoxypyrazine in the treatment of leprosy. *Panminerva Med.*, 1966, **8**, (3), 76-79.

NOUVELLE POSOLOGIE

• 1964

CARBONEL J.G. — Baixa posologia na sulfamidoterapia de ação prolongada. *Folha Med.*, 1964, **49**, (3), 183-189.

DETTLI L., SPRING P. — Zur Verteilung des Sulfonamids 2-Sulfa-3-methoxy-pyrazin (SMP) zwischen Serum und Liquor cerebrospinalis des Menschen. *Helvet. Physiol. und Pharmacol. Acta*, 1964, **22**, (3), 112-114.

• 1965

CAIRELLA M. — Sulla posologia di sulfamidici cosiddetti a basso dosaggio. *La Clinica Terap.*, 1965, **32**, (6), 1-5.

POTSCH N., TEIXEIRA E. — Tratamento das diarreias infantis pela sulfametoxipirazina. *Rev. Bras. Med.*, 1965, **22**, (8), 1-7.

CROMWELL H.A. — Clinical evaluation of Sulfalene. *Current Therap. Res.*, 1965, **7**, (8), 461-464.

• 1966

BOSCHI F., CLINI V., GIALDRONI-GRASSI G. — Farmacocinetica della sulfametopirazina nell'uomo. Prime esperienze con minimi dosaggi. *Giorn. Ital. Chemoth.*, 1966, 67-73.

NOLA di F., RAPELLINI M., PASQUALE A., GUASCO G. — Studio clinico sulla posologia della 2-sulfanilamido-3-metossi-pirazina (Kelfizina). *Minerva Med.*, 1966, **57**, (45), 2059-2067.

GOISIS M., CURCIO L. — Nuovi orientamenti posologici di sulfamido-terapia nelle infezioni ostetriche e ginecologiche. *Minerva Ginecol.*, 1966, **18**, 1-12.

